(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293123 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ИМИДАЗОПИРИДАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ IL-17

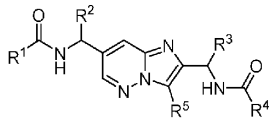
(31) **63/017,682**
(32) **2020.04.30**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/029641**
(87) **WO 2021/222404 2021.11.04**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Бехенна Дуглас, Декхут Шарлотта, Ровира Александер, Голдберг Стивен, Куммер Дэвид, Кит Джон, Вудз Крейг, Рорер Тимоти, Танис Вирджиния, Мартин Коннор, Медуна Стивен, Маккарвер Штефан, Вальдес Александер, Лоскот Стивен, Сюэ Сяохуа (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения, имеющие следующую формулу:



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 определены в описании, а также способы получения и применения соединений, описанных в настоящем документе, для лечения или облегчения IL-17-опосредованного синдрома, расстройства и/или заболевания.

202293123 A1

202293123 A1

ИМИДАЗОПИРИДАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ IL-17

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка в соответствии со статьей 35 Свода законов США § 119(e) испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/017,682, поданной 30 апреля 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла 716604_NTT-6306PC-SEQ-TEXT-FILE.txt, с датой создания 27 апреля 2021 г. и размером 5 КБ. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны имидазопиридиновые соединения и их фармацевтические композиции, которые модулируют интерлейкин-17A. В настоящем документе также раскрыто терапевтическое применение таких соединений, например, при лечении и/или облегчении опосредованного IL-17A воспалительного синдрома, расстройства или заболевания.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Интерлейкин-17 («IL-17»), также известный как IL-17A и CTLA-8, продуцируется главным образом клетками CD4+ Th17, а также другими иммунными клетками, такими как CD8+ T клетки, γδ T клетки, NK клетки, NKT клетки и врожденные лимфоидные клетки (ILC). IL-17A существует в виде гомодимера (A/A) или в виде гетеродимера (A/F) с IL-17F, и осуществляет передачу сигналов посредством связывания с комплексом димерного рецептора IL-17RA и IL-17RC. IL-17RA экспрессируется в особенно высоких количествах гемопоэтическими типами клеток, тогда как IL-17RC предпочтительно экспрессируется негемопоэтическими клетками (Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556–567). Сигнализация IL-17A/IL-17R индуцирует транскрипцию генов de novo путем активации

путей NF-kB, c/EBP и MAPK посредством ACT1–TRAF6–TRAF4. Он также может стабилизировать целевые транскрипты мРНК посредством комплекса ACT1–TRAF2–TRAF5 (Amatya N. *et al.*, Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322). IL-17A стимулирует высвобождение медиаторов воспаления, включая IL-6, IL-8, G-CSF, TNF-α и IL-1β, которые рекрутируют и активируют лимфоциты в месте повреждения или воспаления и поддерживают воспалительное состояние.

Как обсуждается ниже, доклинические и клинические данные продемонстрировали значительную патологическую роль IL-17A во множестве аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Для псориаза: уровни мРНК IL-17A и/или белка повышены в пораженной коже и крови пациентов с псориазом и коррелируют с тяжестью заболевания. IL-17A непосредственно взаимодействует с другими цитокинами (такими как TNFα, IFNγ или IL-22) на кератиноцитах, запуская самоамплификацию воспалительного ответа в коже и приводя к образованию псориатических бляшек. Блокирование IL-17A с помощью антител к IL-17A или IL-23 приводит к полному обращению молекулярных и клинических признаков заболевания у большинства пациентов с псориазом, демонстрируя значительную роль IL-17A и IL-17-продуцирующих Т-клеток в иммунопатогенезе псориаза. (Hawkes *et al.*, Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(3): 645–653). Разработка и одобрение моноклональных антител IL-17, таких как секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб и их трансформационная эффективность при псориазе продемонстрировали, что IL-17A является допустимой мишенью при лечении псориаза. (Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55(3):379-390).

Для псориатических артритов (ПсА): IL-17A играет роль в механизме ПсА посредством активации NFκB, которая инициирует транскрипцию нескольких генов, связанных с ПсА, включая активатор рецептора ядерного фактора кВ-лиганда (RANKL). RANKL запускает дифференцировку клеток-предшественников остеокластов в активированные остеокласты, что приводит к резорбции костной ткани и последующей деформации суставов при ПсА (Adamopoulos I. and Mellins E. Nature reviews Rheumatology 2015; 11:189-94). В суставах, пораженных ПсА, повышено содержание IL- 17+CD8+ Т-

клеток, и уровни данной субпопуляции Т-клеток коррелируют с активностью заболевания (Menon B. *et al.*, Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81). Синовиальные фибробласты, выделенные у пациентов с ПсА, также характеризуются повышенной экспрессией IL-17R и усиленной секрецией IL-6, CXCL8 и MMP3 *ex vivo* по сравнению с пациентами с остеоартритом. Как секукинумаб, так и иксекизумаб представляют собой одобренные FDA лекарственные средства для лечения ПсА. При согласованном скорректированном непрямом сравнении секукинумаб характеризовался более высокой частотой ответа ACR 20/ 50/70 у пациентов с активным ПсА, чем антитела против TNFα (Mease P. *et al.*, Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1;6(3):113-121; Strand V. *et al.*, J. Comp. Eff. Res. 2019, 8(7):497-510; Nash P. *et al.*, Rheumatol. Ther. 2018, 5(1):99-122). В недавнем исследовании с прямым сравнением иксекизумаб превосходил адалимумаб в достижении одновременного улучшения состояния суставов и кожи (ACR50 и PACI100) у пациентов с ПсА, недостаточно отвечающим на обычное синтетическое противоревматическое лекарственное средство, модифицирующие заболевание (Mease, P. et al. Ann Rheum Diss 2020; 79:123-131). Воздействуя на одну и ту же мишень, низкомолекулярные соединения-ингибиторы IL-17A могут проявлять аналогичную или более высокую эффективность, чем биологические препараты, учитывая, что небольшие молекулы по существу лучше проникают в ткани.

Для ревматоидного артрита (РА): было признано, что IL-17A имеет решающее значение для прогрессирования ревматоидного артрита. «Распознавание IL-17 в качестве цитокина, происходящего из провоспалительных Т-клеток, и его изобилие в ревматоидных суставах — наиболее сильный на сегодняшний день механизм-кандидат, с помощью которого Т-клетки могут захватывать и локализовать эффекторные функции макрофагов при ревматоидном артрите» Stamp, L. *et al.*, Immunol. Cell Biol. 2004, 82(1): 1-9. Более того, при ревматоидном артрите IL-17A действует локально на синовиоциты и остеобласты, способствуя синовиту и разрушению суставов. Robert и Miossec предложили применять биопсию синовиальной оболочки и/или биомаркеры для точной идентификации пациентов, которые будут реагировать на ингибирование IL-17A. В их работе сделан вывод о том, что ингибиторы IL-17 теперь следует рассматривать при разработке точных медицинских средств при РА. (Robert M. and Miossec P., Front. Med., 2019, 5:364)

Для анкилозирующего спондилита (АС): в различных исследованиях сообщалось о повышенном уровне IL-17A, Th17 и других клеток, продуцирующих IL-17, в образцах крови при АС (Wendling D. *et al.*, Joint Bone Spine. 2007;74:304–305; Shen H. *et al.*, Arthritis Rheum. 2009;60(6):1647–56; Zhang L. *et al.*, PLoS One. 2012;7(4):e31000; Jansen D. *et al.*, Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54(4) : 728–735). Анализ *in situ* позвоночника, пораженного АС, выявил повышенное количество клеток, продуцирующих IL-17A, в костях фасеточных (зигапофизарных) суставов (Appel H. *et al.*, Arthritis Res. Ther. 2011;13(3):R95). Два усовершенствованных антитела, нейтрализующих IL-17A, секукинумаб, одобренный FDA для лечения АС, и иксекизумаб, продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо даже у пациентов с недостаточным ответом на антитела к TNF. И напротив, биопрепараты в форме антител против p40 и p19 IL-23 не продемонстрировали положительного эффекта (Deodhar A. *et al.*, Arthritis Rheumatol. 2019, 71(2):258-270; Baeten D. *et al.*, Ann. Rheum. Dis. 2018,77(9):1295–1302), что указывает на дифференциальный механизм, лежащий в основе пути IL-23/IL-17 при АС, и предоставляет убедительные доказательства в поддержку продолжающейся разработки ингибиторов IL-17A.

Для гнойного гидраденита (ГГ): сообщалось об увеличении количества Т-клеток-хелперов, продуцирующих IL-17 и IL-17, в пораженных участках кожи у пациентов с ГГ, а данные молекулярной протеомики и анализа экспрессии генов указывают на то, что путь IL-23/Th17 активируется в очагах ГГ (Schlapbach C. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011;65(4):790; Kelly G. *et al.*, British J. Dermatol. 2015 Dec;173(6):1431-9; Moran B. *et al.*, J. Invest. Dermatol. 2017;137(11):2389; Thomi R. *et al.*, JAMA Dermatol. 2018;154(5):592). Семь из девяти (78%) пациентов со среднетяжелым или тяжелым ГГ достигли HiSCR в открытом пилотном исследовании секукинумаба (Prussick L. *et al.*, British J. Dermatol. 2019 Sep;181(3):609-611), и продолжаются дополнительные клинические испытания мАт к IL-17 при HS.

Для буллезного пемфигоида (БП): IL-17 повышен в жидкости, содержащейся в пузырях, и коже вокруг очагов у пациентов с БП. (Le Jan S. *et al.*, J. Invest. Dermatol. 2014;134 (12):2908-2917.; Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112). Секвенирование экзома пациентов с БП выявило мутации в двенадцати IL-17-связанных генах у трети пациентов, что указывает на генетическую связь между путем IL-17 и БП (Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112). При экспериментальном

моделировании БП у мышей мыши IL-17A-/- были защищены, а лечение антителом к IL-17A значительно уменьшало кожные поражения у мышей дикого типа (Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112). 2 фаза исследования иксекизумаба для лечения пациентов с БП, ранее не получавших лечения и рефрактерных к нему, продолжается (NCT03099538).

Для атопического дерматита (АД): было обнаружено, что в периферической крови и пораженных участках кожи у пациентов с АД повышено содержание IL-17, а инфильтрация клетками Th17 была более выраженной при острых, чем при хронических поражениях, что позволяет предположить его роль в острой фазе АД (Koga C. *et al.*, J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 2625–2630). Анализ молекулярного профиля устекинумаба, фаза II, предполагает вероятный вклад пути IL-23/Th17/IL-17 в АД (Khattri S. *et al.*, Exp. Dermatol. 2017 Jan;26(1):28-35).

Для витилиго: многие исследования пациентов с витилиго продемонстрировали повышенную частоту клеток Th17 и более высокие уровни IL-17 как в крови, так и в пораженных участках, что положительно коррелирует с продолжительностью, степенью и активностью заболевания (Singh R. *et al.*, Autoimmun. Rev 2016, Apr;15(4):397-404). Исследования на мышах показали, что депигментация коррелирует с большей экспрессией/секрецией IL-17, что модулирует развитие витилиго (Eby J. *et al.*, Pigment Cell & Melanoma Res. 2014, Nov;27(6):1075-85).

Для рассеянного склероза (РС): экспрессия IL-17 повышена в PBMC, спинномозговой жидкости (СМЖ), а также в пораженных очагах головного мозга и клетках пациентов с РС (Lock, C. *et al.*, Nat. Med. 2002, 8: 500–508; Matusevicius, D. *et al.*, Mult. Scler. 1999, 5: 101–104; Tzartos, j. *et al.*, am. J. Pathol. 2008, 172: 146–155). Количество IL-17-продуцирующих Т-клеток повышено в активных очагах РС (Tzartos, J. *et al.*, Am. J. Pathol. 2008, 172: 146–155; Willing A. *et al.*, J. Immunol. 2018, 200(3):974-982). Уровни IL-17A были повышены в СМЖ пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС) и коррелировали с соотношением альбумина в СМЖ/сыворотке, мерой дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в сочетании с данными in vitro о том, что IL-17A в комбинация с IL-6 снижает экспрессию генов, связанных с тесными контактами, и нарушает целостность монослоя в клеточной линии ГЭБ, подчеркивая потенциальную важность нацеливания на IL-17A для сохранения целостности ГЭБ при

PPPC (Setiadi AF *et al.*, J Neuroimmunol. 2019, 332:147-154). Секукинумаб дал многообещающие первые результаты в исследовании для подтверждения концепции у пациентов с РС (Havrdová, E. *et al.*, J. Neurol. 2016, 263: 1287–1295).

Для астмы: экспрессия IL-17 повышена в легких, мокроте, жидкости после бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке у пациентов с астмой, а тяжесть гиперреактивности дыхательных путей положительно коррелирует с уровнями экспрессии IL-17. (Chakir J. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2003,111(6):1293-8). Сообщалось, что уровень IL-17 повышается в дыхательных путях больных астмой и индуцирует выработку цитокинов фибробластами бронхов человека (Molet S. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108(3):430-8). Антитело к IL-17 модулирует реактивность дыхательных путей, воспаление, ремоделирование тканей и окислительный стресс при моделировании хронической астмы у мышей (Camargo LdN. *et al.*, Front Immunol. 2018; 8:1835; dos Santos T. *et al.*, Front. Physiol. 2018, 9:1183).

Для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): у пациентов с ХОБЛ наблюдалось увеличение количества клеток Th17 по сравнению с курильщиками, не имеющими ХОБЛ, и здоровыми субъектами, и была обнаружена обратная корреляция между клетками Th17 и функцией легких (Vargas-Rojas M. *et al.*, Respir. Med. 2011 Nov; 105(11):1648-54). В трех недавних исследованиях ХОБЛ у человека оценка профиля экспрессии генов в бронхиальном эпителии показала, что более выраженная сигнатура экспрессии IL-17 связана с отсутствием ответа на ингаляционные кортикостероиды, что позволяет предположить, что существует подгруппа ХОБЛ, при которой терапия ингибиторами IL-17 может принести пользу (Christenson S. *et al.*, J. Clin. Invest. 2019;129(1):169–181).

Для увеита: IL-17 способствует высвобождению медиаторов воспаления из клеточной линии пигментного эпителия сетчатки, нарушая барьерную функцию пигментного эпителия сетчатки (Chen Y. *et al.*, PLoS One. 2011;6:e18139). Уровни IL-17 были повышены в сыворотке или водянистой влаге пациентов с увеитом (El-Asrar A. *et al.*, Clin. Immunol. 2011; 139(2):177-84; Jawad S. *et al.*, Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21(6):434-9; Kuiper J. *et al.*, Am. J. Ophthalmol. 2011;152(2):177-182.). Антитело к IL-17 задерживает возникновение воспаления глаз и заметно ингибирует развитие экспериментального аутоиммунного увеита у крыс (Zhang R. *et al.*, Curr. Eye Res. 2009

Apr;34(4):297-303). Анализ вторичных данных об эффективности подкожного (п/к) введения секукинумаба фазы 3 при увеитах показал благотворное влияние секукинумаба на сокращение применения сопутствующих иммунодепрессантов (Dick A. *et al.*, Ophthalmology 2013; 120(4):777-87). Более позднее исследование внутривенного введения секукинумаба при увеите продемонстрировало большую эффективность, чем подкожное введение, что предполагает необходимость оптимального воздействия для эффективности и подтверждает терапевтический потенциал ингибирования IL-17A (Letko E. *et al.*, Ophthalmology 2015, 122(5), 939-948). Кроме того, сообщалось, что устекинумаб, который блокирует путь IL-23/IL-17, успешно обеспечивал лечение пациента с неинфекционным увеитом, который имел тяжелый сопутствующий псориаз и ПсА и не отвечал на прием обычных иммунодепрессантов (Mugheddu C. *et al.*, Dermatol. Ther. 2017 Sep;30(5);e12527.).

Для множественной миеломы (ММ): уровни IL-17A в сыворотке были значительно выше у пациентов с ММ, а также у пациентов с поздней стадией по сравнению со здоровыми субъектами (Lemancewicz D. *et al.*, Med. Sci. Monit. 2012; 18(1): BR54–BR59). Введение цукинумаба в модели SCIDhu миеломы человека еженедельно в течение 4 недель после первого обнаружения опухоли у мышей приводило к значительному ингибированию роста опухоли и уменьшению повреждения костей по сравнению с мышами изотипического контроля (Prabhala R. *et al.*, Leukemia. 2016 February; 30(2): 379–389).

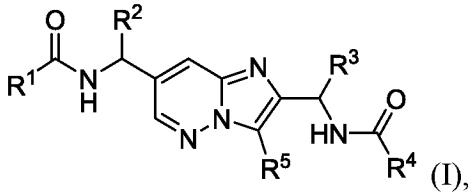
Для системной красной волчанки (СКВ): у пациентов с СКВ наблюдались повышенные уровни IL-17 в сыворотке или плазме, экспансия Т-клеток, продуцирующих IL-17, в периферической крови и инфильтрация Th17 клеток в органы-мишени, такие как почки (Wong C. *et al.*, Lupus. 2000;9(8):589–593; Wong C. *et al.*, Clinical Immunology. 2008;127(3):385–393; Zhao X-F. *et al.*, Mol. Biol. Rep. 2010 Jan;37(1):81-5; Chen X. *et al.*, J. Clin. Immunol. 2010 Mar;30(2):221-5; Xing Q. et al., Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32(4):949-58). Дисбаланс между Th17 клетками и регуляторными Т (Treg) клетками наблюдался у пациентов с СКВ, включая стадию покоя (Ma J. *et al.*, Clin. Rheumatol. 2010;29(11):1251–1258; Dolff S. *et al.*, Clin. Immunol. 2011, 141(2):197-204). Сверхэкспрессия IL-17A с применением аденовируса повышала тяжесть волчаночного нефрита, в то время как блокада IL-17A нейтрализующим антителом приводила к снижению тяжести волчаночного нефрита (Wen, Z. *et al.*, PLoS One. 2013, 8: e58161). В

исследовании фазы 2 устекинумаб, моноклональное антитело p40 IL-12/23, блокирующее путь IL-23/IL-17, продемонстрировало эффективность у пациентов со СКВ (van Vollenhoven R. *et al.*, Lancet 2018; 392: 1330–39). Исследования экспрессии у человека, эксперименты с моделированием на животных и клинические испытания показывают, что блокада IL-17 может стать многообещающей терапевтической стратегией при СКВ (Koga T. *et al.*, Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637).

Таким образом, исследования животных и человека показали, что IL-17A играет решающую роль в патогенезе множества заболеваний и/или состояний, обсуждаемых выше. Значение нацеливания IL-17A было продемонстрировано путем трансформационной эффективности нейтрализующих антител IL-17A у пациентов. Хотя низкомолекулярные ингибиторы IL-17A для перорального применения пока не перешли на более поздние стадии клинических испытаний, они являются привлекательной областью для открытий, поскольку их развитие может расширить варианты лечения для многих пациентов без доступа к биологическим препаратам. Кроме того, безопасный и эффективный низкомолекулярный ингибитор IL-17A может обеспечивать значительные преимущества для пациентов, такие как удобные режимы дозирования и экономия средств, что, в свою очередь, может обеспечивать эффективную долгосрочную борьбу с заболеваниями. Соответственно, существует потребность в новых низкомолекулярных модуляторах IL-17A (например, ингибиторах).

Изложение сущности изобретения

В настоящей заявке раскрыто соединение формулы **I**:



(I),

или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a};

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3 представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены группми R^{4d} от одной до шести;

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$ циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

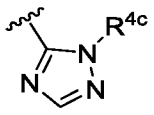
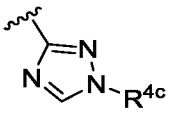
R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

где

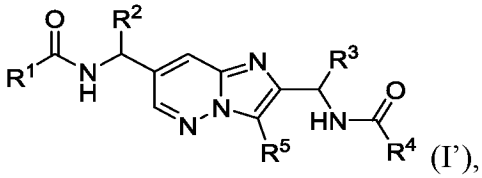
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

В настоящей заявке также раскрыты соединения формулы **I'**. Все соединения формулы **I** представляют собой соединения формулы **I'**. Некоторые соединения формулы **I** представляют собой соединения формулы **I'**.

Соответственно в настоящем документе раскрыто соединение формулы **I'**:



(I'),

или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил или 6-членный гетероцикл, имеющий 1–2 атомов кислорода; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a}; и где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

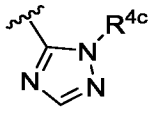
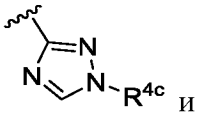
R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

причем:

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.), включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или облегчения опосредованного IL-17A воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения и/или облегчения опосредованного IL-17A воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, представлены способы и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, которые будут полезны для получения соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.), включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или облегчения опосредованного IL-17A воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения и/или облегчения опосредованного IL-17A воспалительного синдрома, расстройства или заболевания (например, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, представлены способы и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, которые будут полезны для получения соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемых солей.

В данном изобретении также предложено соединение или способ, как описано в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; причем каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

В попытке помочь читателю заявки описание было разделено на различные абзацы или разделы, или направлено на различные варианты осуществления заявки. Эти разделения не следует рассматривать как разъединение сущности абзаца, или раздела, или вариантов осуществления от сущности другого абзаца, или раздела, или вариантов осуществления. Напротив, специалисту в данной области техники будет понятно, что описание имеет широкое применение и охватывает все комбинации различных разделов, абзацев и предложений, которые могут быть рассмотрены. Обсуждение любого варианта осуществления предназначено только для примера и не предполагает, что объем описания, включая формулу изобретения, ограничен этими примерами.

Термин «введение» применительно к способам изобретения означает способ терапевтического или профилактического предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, как описано в настоящем документе,

посредством применения соединения по данному описанию или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства. Такие способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения по данному описанию, или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства, в разное время в течение курса лечения или одновременно или последовательно в качестве комбинированной терапии.

Термин «субъект» относится к пациенту, который может представлять собой животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое будет или было подвергнуто лечению способом в соответствии с вариантом осуществления заявки. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, приматов, не относящихся к человеку (NHP), таких как низшие и высшие обезьяны, людей и т. п., более предпочтительно человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологически или медицински значимый отклик со стороны системы тканей организма животного или человека, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или иным специалистом, и который включает в себя предотвращение, лечение или облегчение симптомов синдрома, расстройства или заболевания, на которое направлено лечение.

Используемый в настоящем документе термин «IL-17» или «IL-17A» относится к интерлейкину 17A. Он также называется IL17, CTLA8 или CTLA-8. Интерлейкин 17A представляет собой провоспалительный цитокин. Этот цитокин продуцируется группой иммунных клеток в ответ на их стимуляцию. Пример аминокислотной последовательности IL-17 человека представлен в GenBank № NP_002181.1, она может быть кодирована нуклеотидной последовательностью, такой как GenBank № NM_002190.3.

Используемый в данном документе термин «модулятор» относится к любым агентам или молекулам, которые могут связываться с IL-17, включая низкомолекулярные соединения.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получать прямо или косвенно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

В настоящем документе термин «лечить», «лечение», «терапия» какого-либо заболевания, состояния, синдрома или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания, состояния, синдрома или расстройства (т. е. замедлению, прекращению или подавлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечащий» или «лечение» относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физиологического или биохимического параметра, связанного с заболеванием, состоянием, синдромом или расстройством или являющееся его причиной, включая те, которые могут быть незаметны пациенту. В еще одном варианте осуществления термин «лечить», «лечение», «терапия» относится к модуляции заболевания, состояния, синдрома или расстройства, либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления термин «лечить», «лечение», «терапия» относится к предотвращению или отсрочке начала развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «QD» означает один раз в день.

Используемый в настоящем документе термин «BID» означает два раза в день.

Термин «алкил» представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводород. Например, алкильная группа может содержать 1–12 атомов углерода (т. е (C_1-C_{12})алкил) или 1–6 атомов углерода (т. е. (C_1-C_6)алкил). Примеры алкильных групп включают, без ограничений, метил (Me, -CH_3), этил (Et, -CH_2CH_3), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, -$CH_2CH_2CH_3$), изопропил (*i*-Pr, *i*-пропил, -$CH(CH_3)_2$), 1-бутил (*n*-bu, *n*-бутил, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-бутил (*s*-bu, *s*-бутил, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), *трет*-бутил (*t*-bu, *t*-бутил, -$CH(CH_3)_3$), 1-пентил (*n*-пентил, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил (-$CH(CH_3)$ $CH_2CH_2CH_3$), 1-гексил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$),

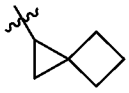
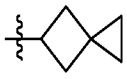
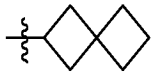
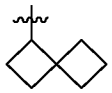
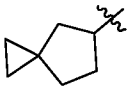
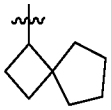
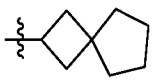
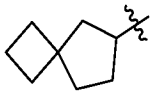
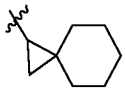
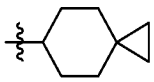
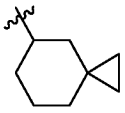
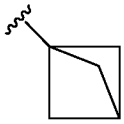
гептил (-$(CH_2)_6CH_3$), октил (-$(CH_2)_7CH_3$), 2,2,4-триметилпентил (-$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$), нонил (-$(CH_2)_8CH_3$), децил (-$(CH_2)_9CH_3$), ундецил (-$(CH_2)_{10}CH_3$), и додецил (-$(CH_2)_{11}CH_3$). Любая алкильная группа может быть незамещенной или замещенной.

Термин «$C_{(a-b)}$» (где *a* и *b* являются целыми числами, указывающими число атомов углерода) относится к алкильному, алкенильному, алкинильному, алкоксильному или циклоалкильному радикалу или к алкильной части радикала, в названии которого в виде приставки используется слово «алкил» и который содержит от *a* до *b* атомов углерода включительно. Например, $C_{(1-4)}$ означает радикал, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Термин «перфторалкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где все углеродно-водородные связи заменены углерод-фтористыми связями. Например, перфторалкильная группа может содержать 1–6 атомов углерода (т. е. (C_{1-6})перфторалкил) или 1–3 атомов углерода (т. е. (C_{1-3})перфторалкил). Примеры перфторалкильных групп включают, без ограничений, трифторметил (-CF_3), пентафторэтил (-CF_2CF_3), гептафторпропил (-$CF_2CF_2CF_3$) и гептафторизопропил (-$CF(CF_3)_2$).

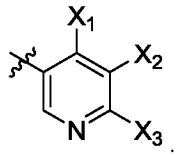
Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода в кольце, причем атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Примеры гетероциклов включают, без ограничений, оксетанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и тиоморфолинил.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной всей углеродной кольцевой системе, содержащей 3–8 атомов углерода (т. е. $C_{(3-8)}$циклоалкил), и предпочтительно 3–6 атомов углерода (т.е. $C_{(3-6)}$циклоалкил), причем циклоалкильная кольцевая система содержит одиночное кольцо или множество колец в спироциклической или бициклической форме. Примеры циклоалкилов включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Некоторые циклоалкильные группы могут существовать в виде спироциклоалкилов, причем два циклоалкильных кольца слиты

через один атом углерода; например, без ограничения, пример спиропентильной группы представляет собой  ; например, и без ограничения, примеры спирогексильных групп включают  ,  и  ; например, и без ограничения, примеры циклопентильных групп включают  ,  ,  и  ; например, и без ограничения, примеры циклооктильных групп включают  ,  ,  ,  ,  и  . Если в описании конкретно не указано иное, спироциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы также включают  или  .

Термин «гетероарил» относится к одиночному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода в кольце, причем атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Термин «гетероарил» включает в себя одиночные ароматические кольца из 1–6 атомов углерода и 1–4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают, без ограничений, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, имидазолил, тетразолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил или фурил.

Термины «орто», «мета» и «пара» имеют значения, понятные в данной области техники, и используются в настоящем документе для указания положения заместителя на фенил или 6-членном гетероарильном кольце относительно точки присоединения кольца. Например, структура ниже описана как 3-пиридинил с заместителем X_1 в орто-положении, заместителем X_2 в мета-положении и заместителем X_3 в пара-положении:



Термин «галоген» относится к брому (-Br), хлору (-Cl), фтору (-F) или йоду (-I).

Когда соединения, описанные в настоящем документе, имеют по меньшей мере один стереоцентр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров или диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

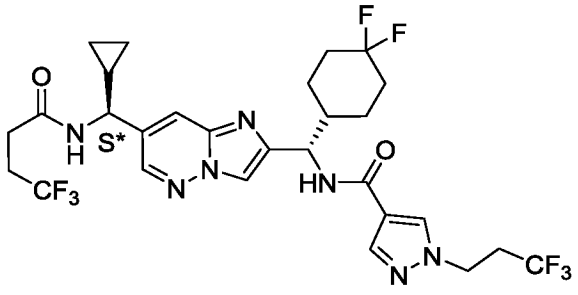
«Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга.

«Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми между собой зеркальными отображениями. «Рацемическая» смесь представляет собой смесь 1 : 1 пары энантиомеров. «Скалемическая» смесь энантиомеров представляет собой смесь энантиомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

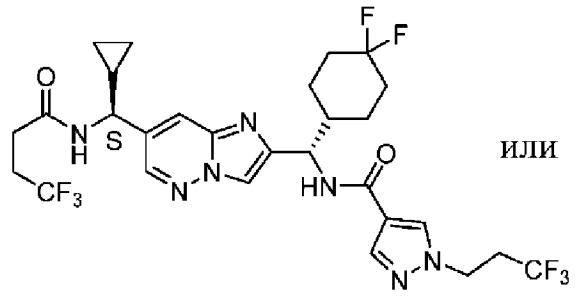
Если в ходе способов получения соединений в соответствии с изобретением образуются смеси стереоизомеров, эти стереоизомеры можно выделить традиционными методиками, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получать в рацемической форме, скалемической смеси или отдельные энантиомеры можно получать в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения можно, например, разделить на составляющие их энантиомеры стандартными методиками, такими как формирование диастереомерных пар посредством формирования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения можно также разделять посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. Альтернативно соединения можно разделять с помощью хиральной колонки посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ). В некоторых случаях

могут существовать ротамеры соединений, наблюдаемые на ^{1}H ЯМР, приводящие к появлению сложных мультиплетов и объединению пиков на спектре ^{1}H ЯМР.

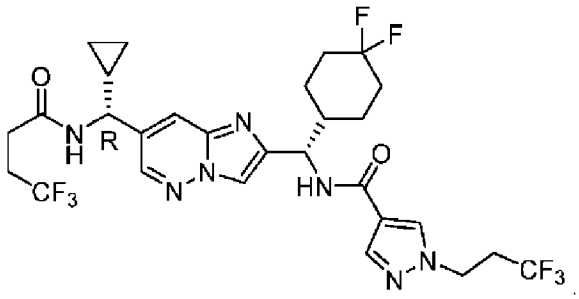
Абсолютная стереохимия указывается в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Хиральные центры, для которых известна абсолютная конфигурация, отмечены префиксами R и S, которые присвоены в соответствии со стандартной процедурой правила последовательностей, и им при необходимости предшествуют соответствующие локанты (*Pure & Appl. Chem.* 45, 1976, 11–30). Некоторые примеры содержат химические структуры, показанные или обозначенные как (*R**) или (*S**). Когда (*R**) или (*S**) используется в названии соединения или в химическом представлении соединения, это означает, что соединение представляет собой чистый единичный изомер с данным стереоцентром; однако абсолютная конфигурация этого стереоцентра не была установлена. Таким образом, соединение, обозначенное как (*R**), относится к соединению, которое представляет собой чистый одиночный изомер, при этом стереоцентр имеет абсолютную конфигурацию либо (*R*), либо (*S*), и соединение, обозначенное как (*S**), относится к соединению, которое представляет собой чистый одиночный изомер, в котором стереоцентр имеет абсолютную конфигурацию (*R*) или (*S*). Например, *N*-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид:



относится к соединению, которое представляет собой либо:



или



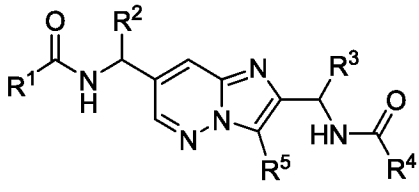
Псевдоасимметричные стереогенные центры рассматривают таким же образом, как хиральные центры, но обозначают символами нижнего регистра, *r* или *s* (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583).

В ходе любого из способов получения соединений, описанных в настоящем документе, может возникнуть необходимость и/или желание защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Для данных целей можно использовать стандартные защитные группы, такие как группы, описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

Более того, предполагается, что в объеме настоящего изобретения любой элемент, в особенности упоминаемый применительно к соединению по данному описанию или его фармацевтически приемлемой соли, будет включать в себя все изотопы и смеси изотопов указанного элемента, которые встречаются в природе или получены синтетически, с природной распространенностью или в обогащенной изотопами форме. Например, ссылка на водород также охватывает ^{1}H, ^{2}H (т. е. дейтерий или D) и ^{3}H (т. е. тритий или T). В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают в себя изотоп ^{2}H (т. е., дейтерий). В качестве примера, группа, обозначенная как -$C_{(1-6)}$алкил, включает в себя не только -CH_3, но также CD_3; не только CH_2CH_3, но также CD_2CD_3, и т. д. Аналогичным образом ссылки на углерод и кислород включают в свой объем, соответственно, ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C, и ^{15}O, и $1^{6}O$, и ^{17}O, и ^{18}O. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Содержащие радиоактивную метку соединения описания могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br и ^{82}Br. Радиоактивный изотоп предпочтительно выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{11}C и ^{18}F.

Соединения по данному описанию

В настоящей заявке раскрыто соединение формулы **I**:



(I),

или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a};

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3 представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одной–шестью группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$ циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

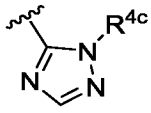
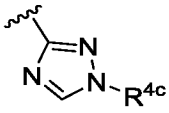
R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил, $C_{(3-6)}$циклоалкил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^{1a} и R^{1b} независимо друг от друга представляют собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -$C_{(1-2)}$алкил, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил;

R^3 представляет собой -$C_{(5-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, фенил или 5-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена и -$C_{(1-4)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены

одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}) или -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

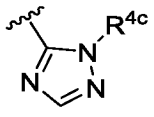
R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

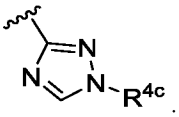
альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где пиперидинил не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил;

R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4 представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил, спирооктанил, фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пирролил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, имидазолил или тиадиазолил;

где $C_{(3-4)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена и -$C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил, пиридинил, пиримидинил и пиразинил не замещены или замещены одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

причем пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, имидазолил и тиадиазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

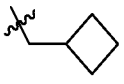
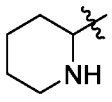
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил,

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

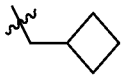
R^5 представляет собой водород или фтор.

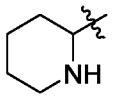
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(3-5)}$алкил  или 

;

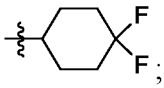
где -$C_{(3-5)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

Где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где  не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, циклопропил, метил или изопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиридинил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, имидазолил или 1,2,3-тиадиазолил;

где циклопропил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из фтора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил и пиридинил не замещены или замещены одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил не замещен или замещен $C_{(1-3)}$алкилом, причем $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил и имидазолил не замещены или замещены одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил,

где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

и

где пиперидинил не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил;

R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4 представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил, спирооктанил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил; где $C_{(3-4)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена и -$C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним или тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо; причем пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

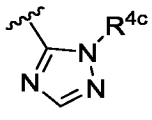
каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и гетероциклическая группа не замещены или замещены от одной-четырьмя группами R^{4d};

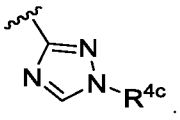
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

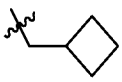
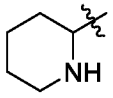
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


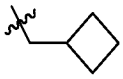
.

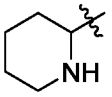
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(3-5)}$алкил  или 

;

где -$C_{(3-5)}$алкил замещен одной-шестью группами R^{1a};

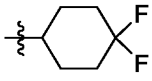
где  замещен двумя атомами фтора; и

где 

замещен -CF_3;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, циклопропил, метил или изопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или 

;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиридинил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, имидазолил или 1,2,3-тиадиазолил;

где циклопропил замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора и $C_{(1)}$алкила, который не замещен или замещен тремя атомами фтора;

причем фенил не замещен или замещен -хлором или -$C_{(1-2)}$алкилом;

где пиридил замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил замещен $C_{(2-3)}$алкилом;

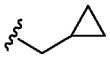
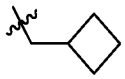
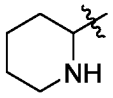
где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил и имидазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

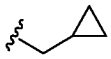
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

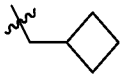
R^5 представляет собой водород.

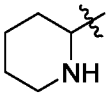
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{3–5}$ алкил,  ,  , или  ;

где -$C_{(3-5)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

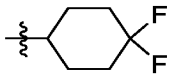
где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где  не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из фтора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил не замещен или замещен $C_{(1-3)}$алкилом, причем $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил или 1,2,5-тиадиазолил замещены или не замещены одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил,

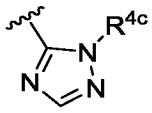
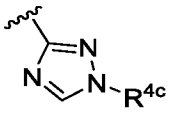
где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

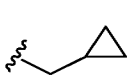
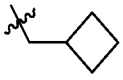
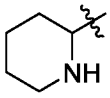
R^5 представляет собой водород или фтор;

где

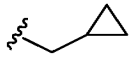
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

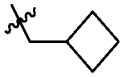
 или  .

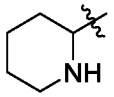
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -C_{3-5} алкил,  ,  , или  ;

где -$C_{(3-5)}$алкил замещен одной-шестью группами R^{1a};

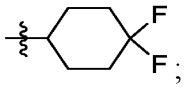
где  не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

где  замещен двумя атомами фтора; и

где  замещен -CF_3;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора и $C_{(1)}$алкила, который не замещен или замещен тремя атомами фтора;

причем фенил не замещен или замещен -хлором или -$C_{(1-2)}$алкилом;

где 1,2,3-тиадиазолил и 1,2,5-тиадиазолил замещены $C_{(2-3)}$алкилом;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил и имидазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

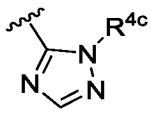
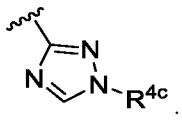
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой


или

.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(3-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или 6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1b}; и

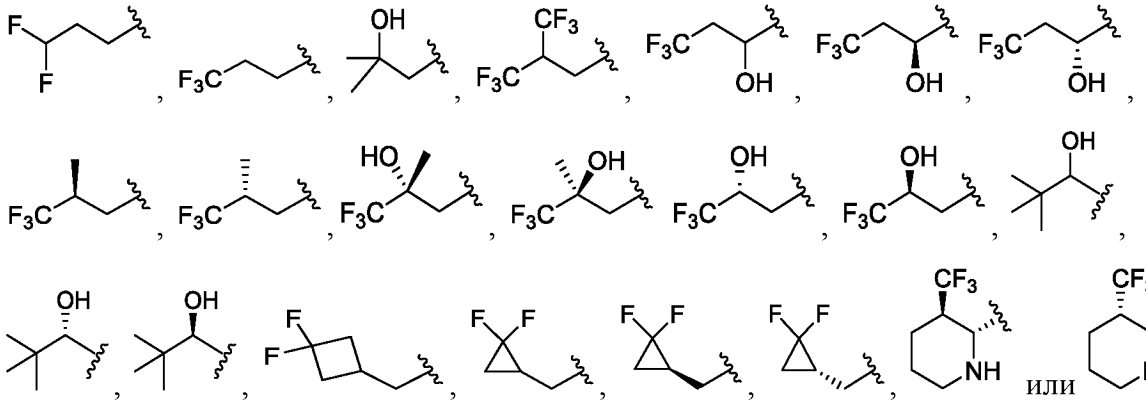
где 6-членный гетероциклил замещен одной группой R^{1c};

каждая R^{1a} независимо представляет собой фтор или –OH;

каждая R^{1b} независимо представляет собой фтор;

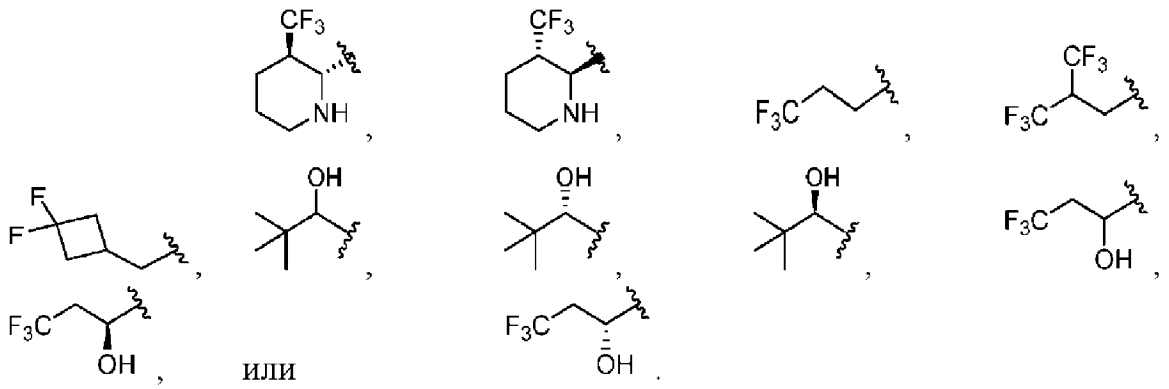
R^{1c} представляет собой –$C_{(1-4)}$алкил, замещенный от одного до трех атомов фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:

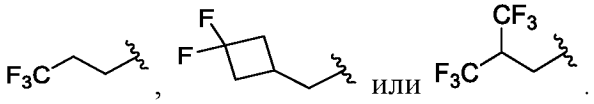


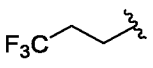
.

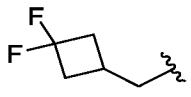
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:

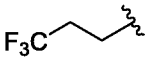


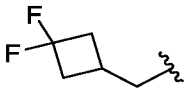
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 

или 
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 
.

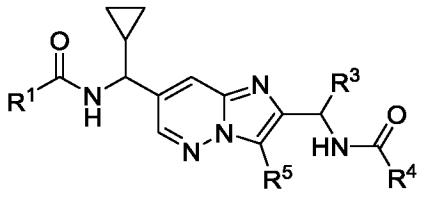
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил.

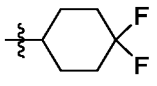
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет незамещенный циклопропил.

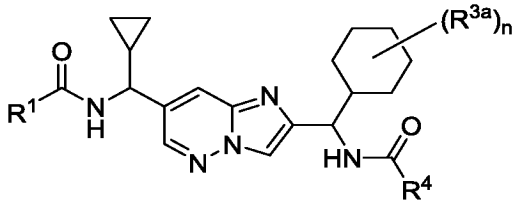
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы Ia:


(Ia).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3представляет собой -$C_{(0\text{-}1)}$алкил$C_{(3\text{-}6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним–двумя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой  .

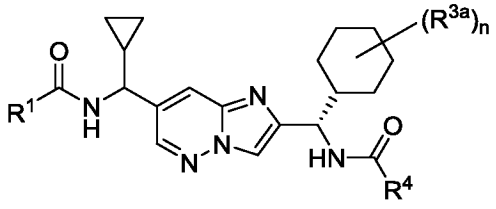
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или **Ia** его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы Ib:



(Ib),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 0, 1 или 2.

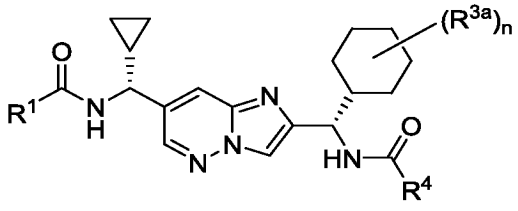
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, **Ia** или **Ib** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение Ib-1:



(Ib-1),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

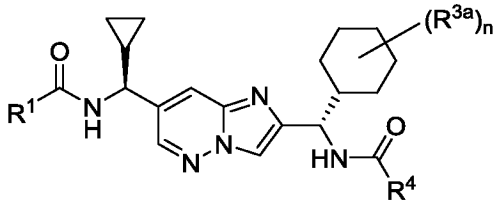
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, **Ia**, **Ib** или **Ib-1** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение Ib-2a:



(Ib-2a),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

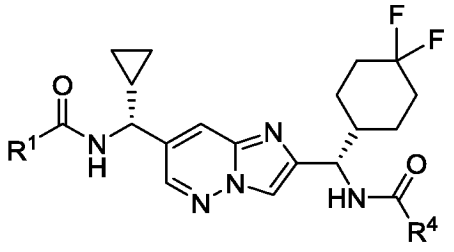
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, **Ia**, **Ib** или **Ib-1** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение Ib-2b:



(Ib-2b),

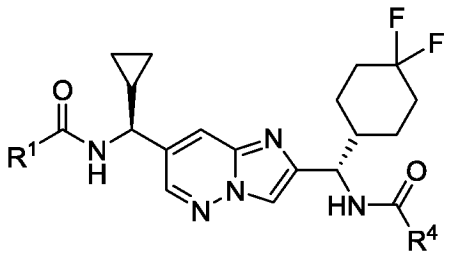
где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, **Ia**, **Ib, Ib-1** или **Ib-2a** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение Ib-3a:

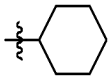


(Ib-3a).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, **Ia**, **Ib, Ib-1** или **Ib-2b** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение Ib-3b:



(Ib-3b).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}; и

каждая R^{4a} независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила.

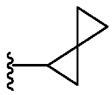
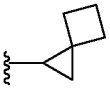
В некоторых вариантах осуществления, раскрытого в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждая группа R^{4a} представляет собой фтор, метил или $-CF_3$, или две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, циклобутила или циклопентила.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой циклопропил, который не замещен или замещен одной–тремя группами, выбранными из фтора, CH_3 и CF_3.

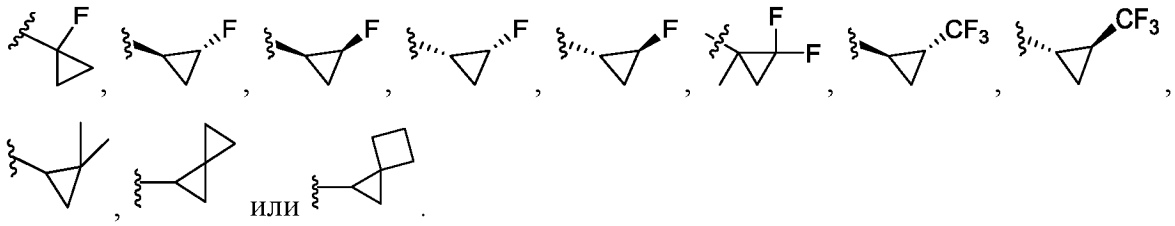
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой циклопропил, который не замещен или замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора, CH_3 и CF_3.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

 или  .

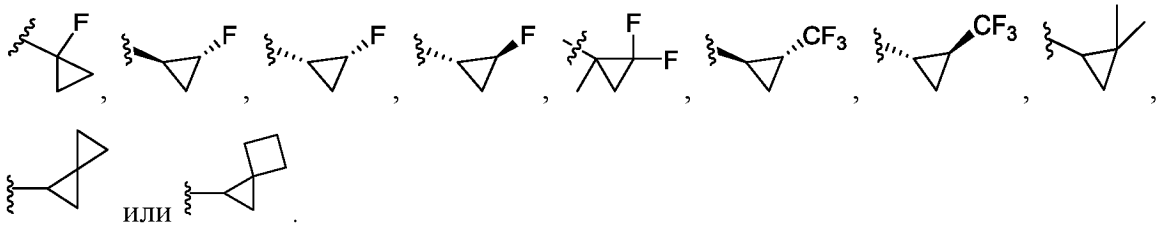
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой спироцикл. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой спиропентанил или спирогексанил.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



или .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



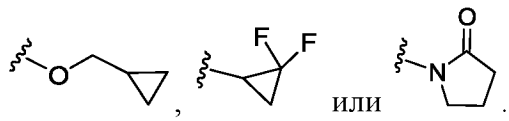
или .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой фенил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4b}; и

каждая R^{4b} независимо выбрана из хлора, фтора, -CN, циклопропила, -OCH_2-циклопропила, -$OC_{(1-2)}$алкила, -$C_{(1-2)}$алкила и пирролидин-2-она, где циклопропил, -$OC_{(1-2)}$алкил и $C_{(1-2)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая группа R^{4b} независимо представляет собой H, фтор, хлор, -CN, метил, этил, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, циклопропил,

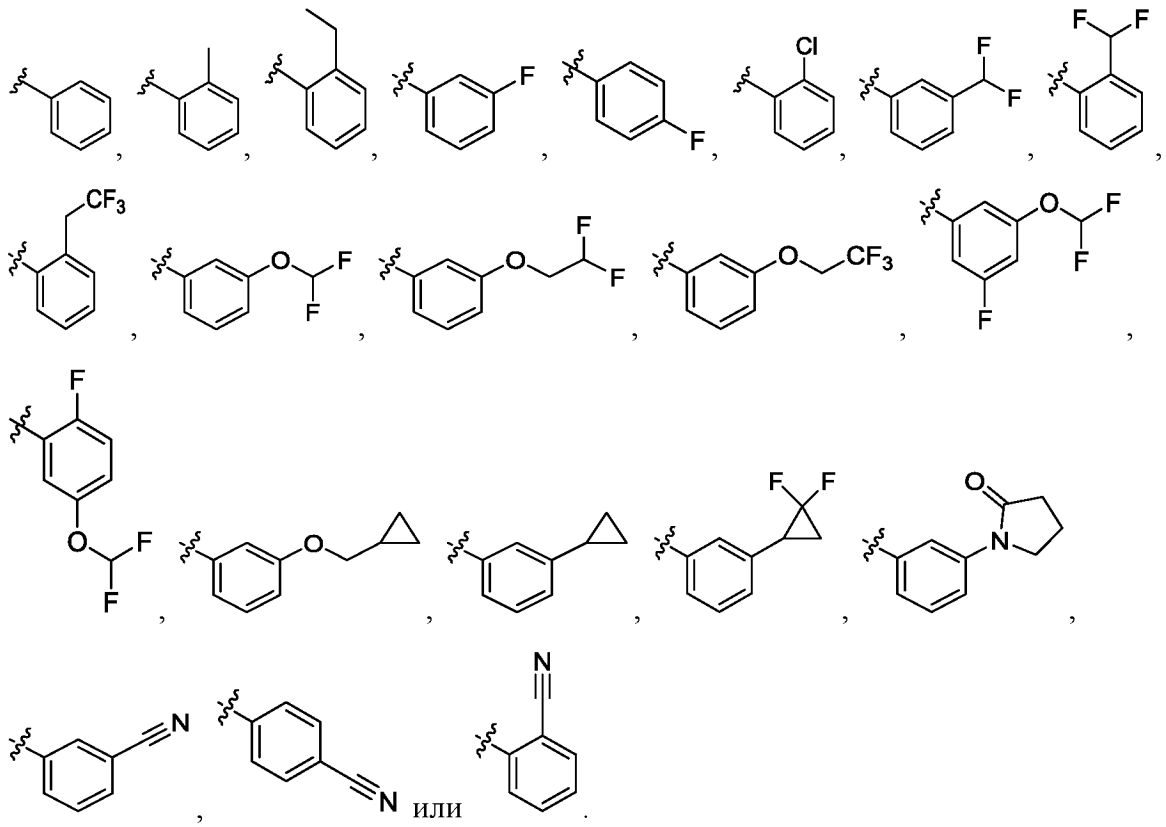


или .

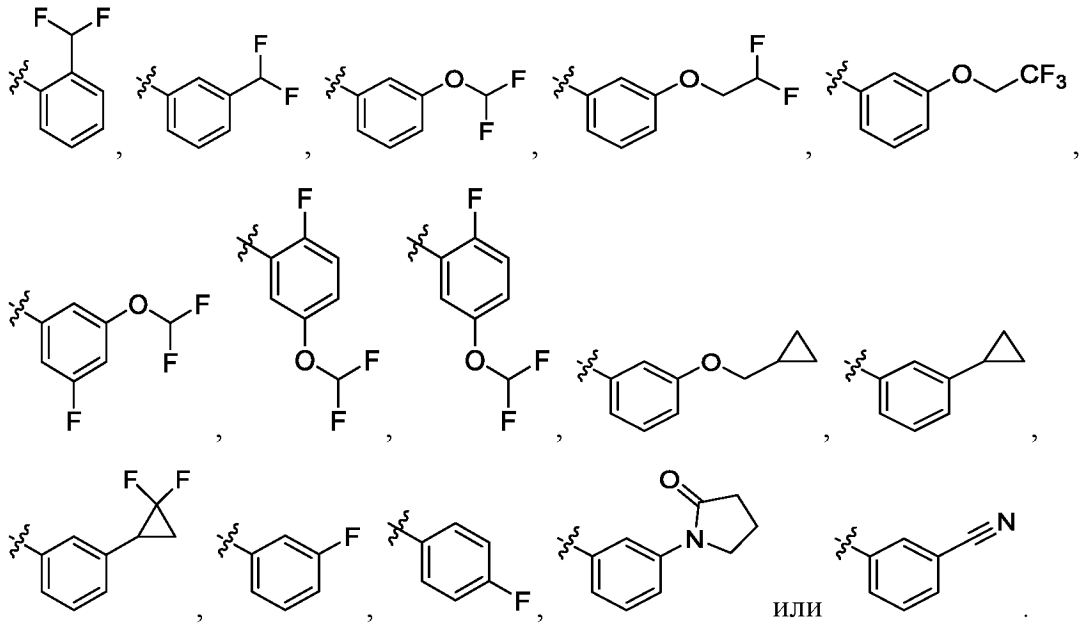
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, который не замещен или замещен галогеном (например, хлором), -CH_3 или -CH_2CH_3.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, который не замещен или замещен хлором, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

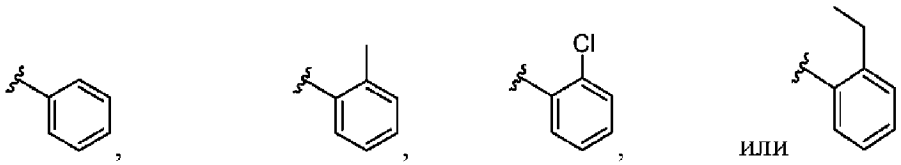
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые замещены одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}) или -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-}$

$_{4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора; и

R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора;

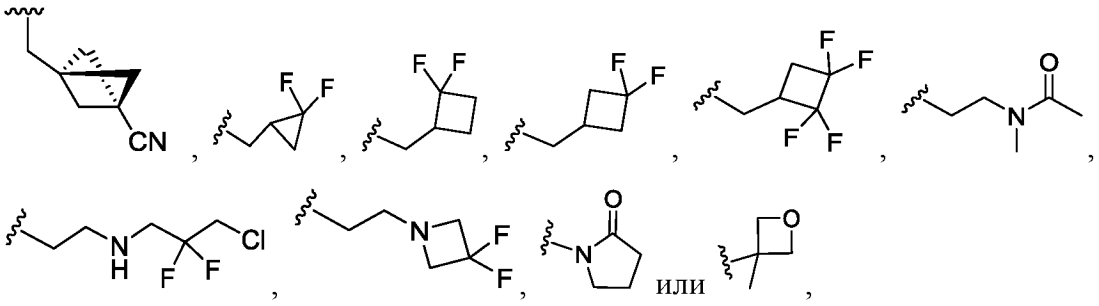
где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой 1*H*-1,2,4-триазолил и

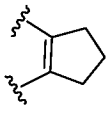
когда R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждая R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, метил, этил, изопропил, -CD_2CD_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCF_3$, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -CH_2-циклопропил, -O-циклопропил, -O-циклобутил,



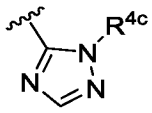
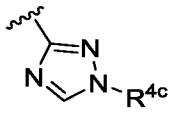
альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием группы:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, которое замещено одной или двумя группами R^{4c},

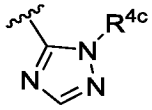
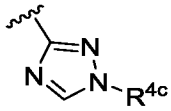
причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, 1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4представляет собой пиразолил, имидазолил, 1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:
R^4 представляет собой оксазолил, изоксазолил или оксадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},
где каждая R^{4c} независимо представляет собой $C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил или



,
где $C_{(3-5)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены $–OCH_3$ или одним-тремя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где
R^4 представляет собой оксазолил, изоксазолил или тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил), который замещен одной или двумя группами R^{4c},
где каждая R^{4c} независимо представляет собой циклопропил или -$C_{(1-3)}$алкил, где циклопропил и -$C_{(1-3)}$алкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора.

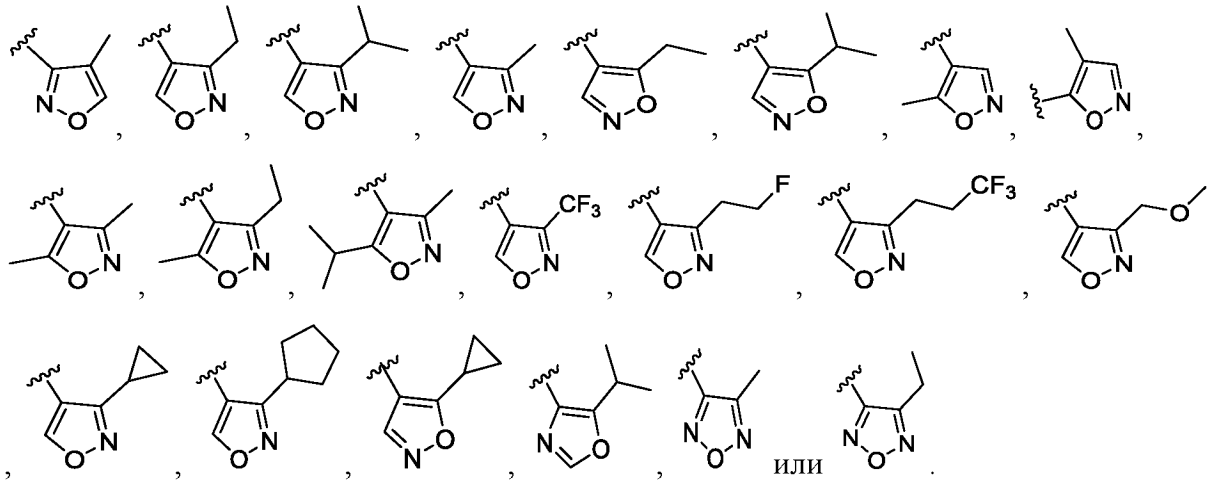
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой
изоксазолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2-OCH_3$, циклопропил, циклопентил или



,
оксазолил, замещенный одним изопропилом, или
оксадиазолил, замещенный одним метилом или этилом.

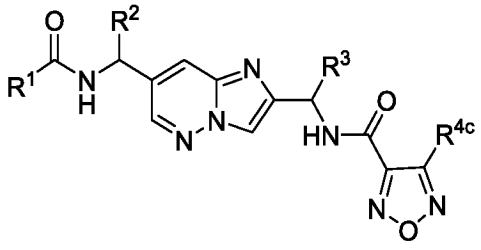
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой оксадиазолил, замещенный одним -$C_{(1-3)}$алкилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



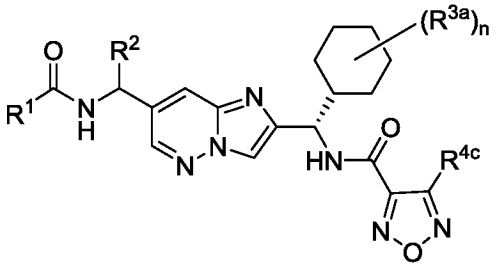
или

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы Ic:



(Ic).

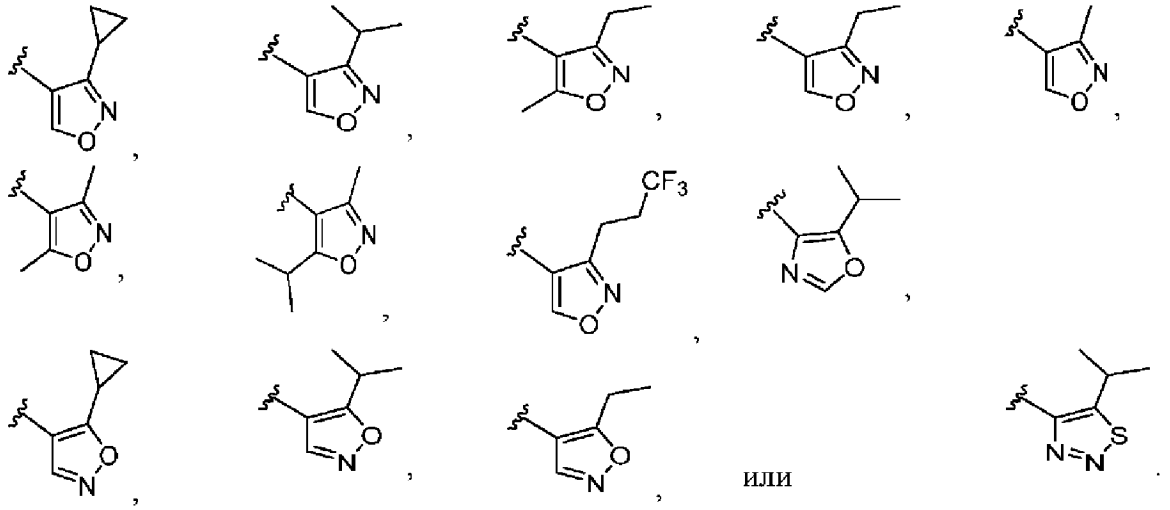
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы Ic-1:



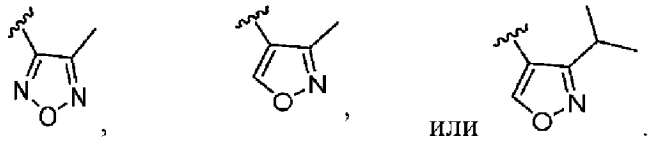
(Ic-1)

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:
R^4 представляет собой пиразол или имидазол, который не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c},
где каждая R^{4c}независимо представляет собой фтор или -$C_{(1-3)}$алкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4представляет собой пиразолил или имидазолил, который не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c}, где каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(1-}$

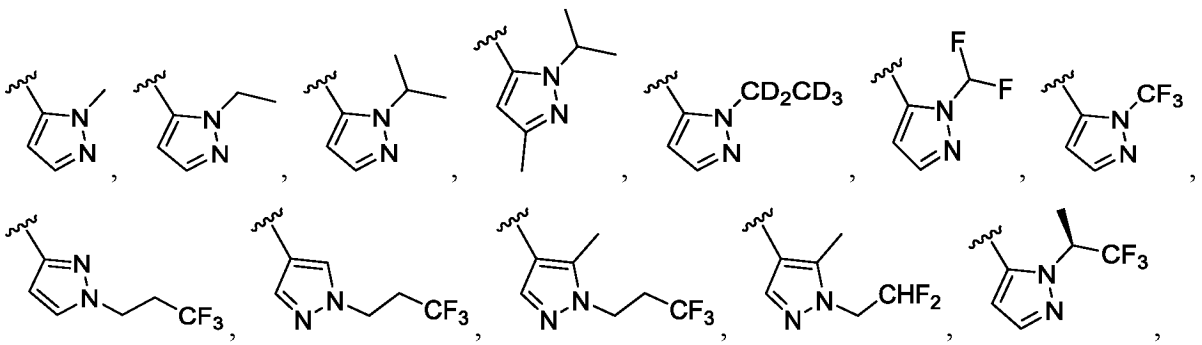
$_{3)}$алкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

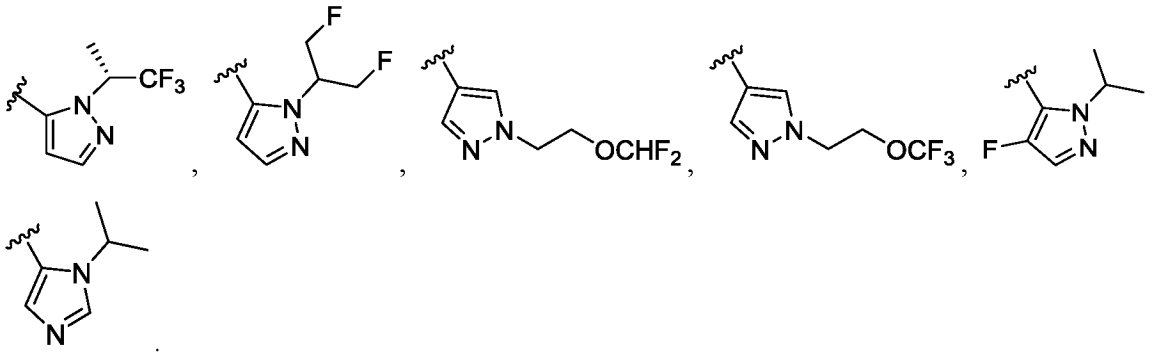
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил или имидазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}, где каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(1-3)}$алкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой
пиразолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CD_2CD_3, фтор, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, или -$CH_2CH_2OCF_3$, или имидазолил, замещенный одним изопропилом.

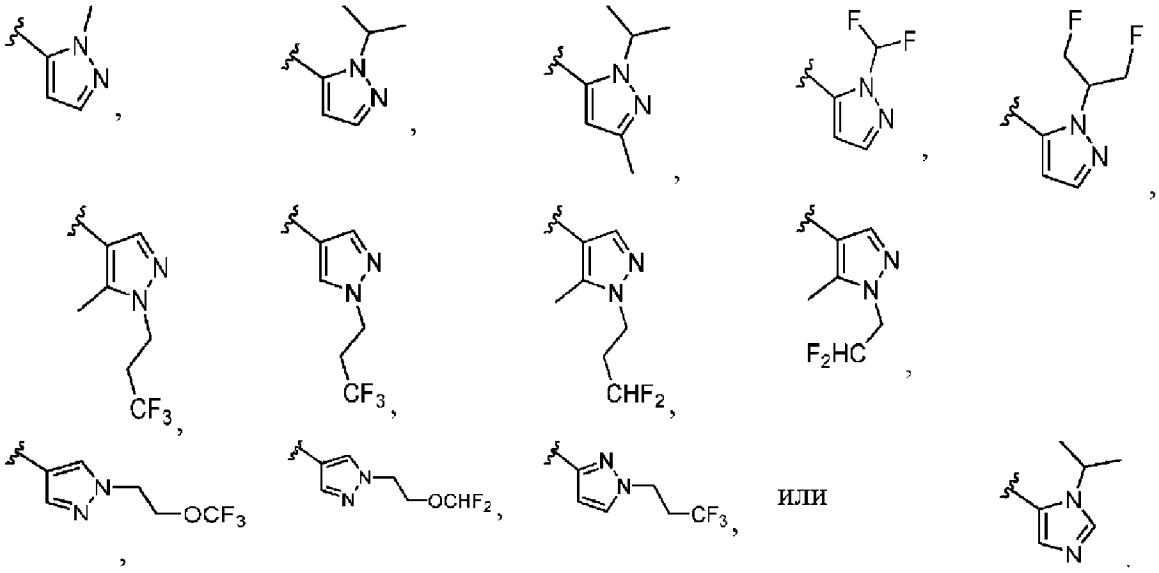
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, замещенный одним -$C_{(1-3)}$алкилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

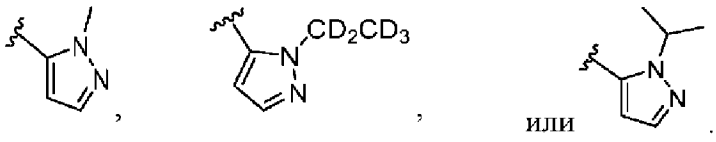


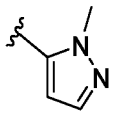


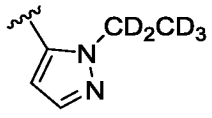
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

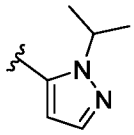


В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



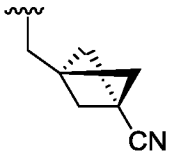
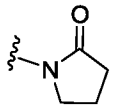
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

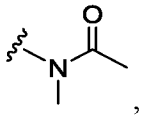
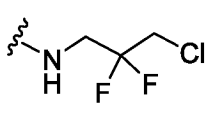
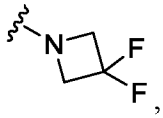
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  .

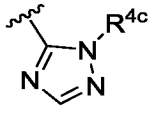
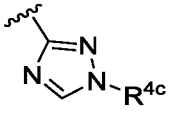
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил,  ,  или  ,

где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d}; и

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, фтор,  ,  или  ,

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой  или  .

Альтернативно, когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой *1H*-1,2,4-триазолил.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c}, где:

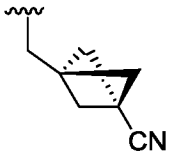
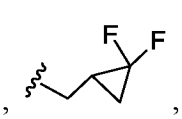
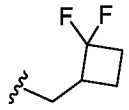
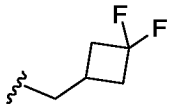
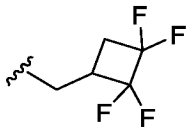
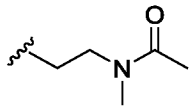
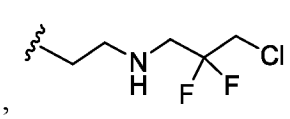
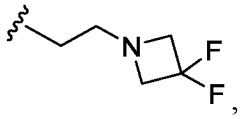
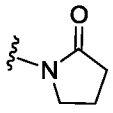
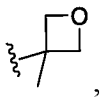
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d}; и

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор.

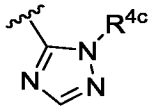
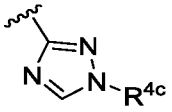
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c}; и

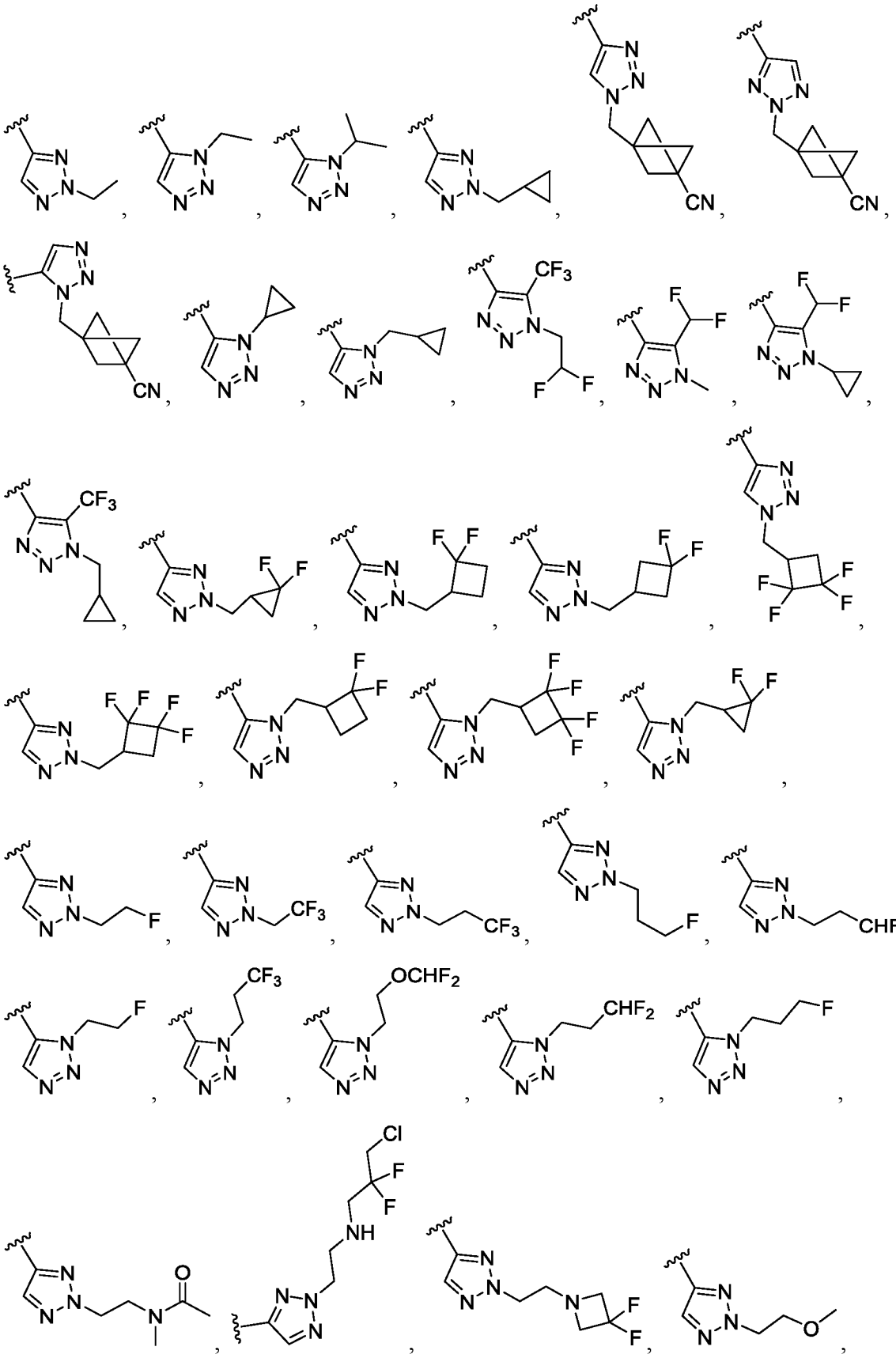
каждая R^{4c} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -$CH_2CH_2OCH_3$,-CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCF_3$, циклопропил, -CH_2-циклопропил,

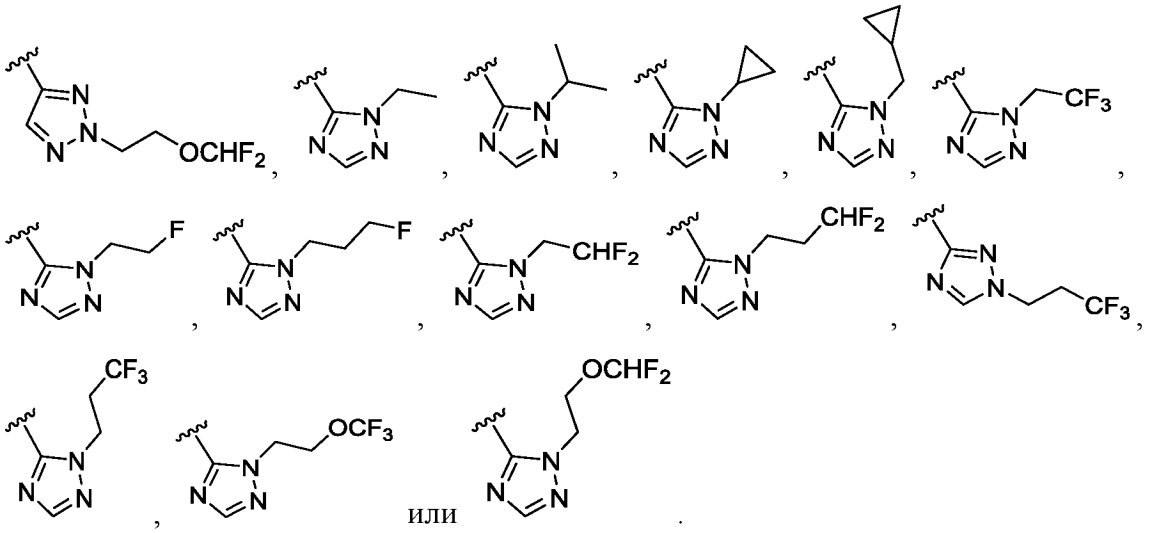









или


причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

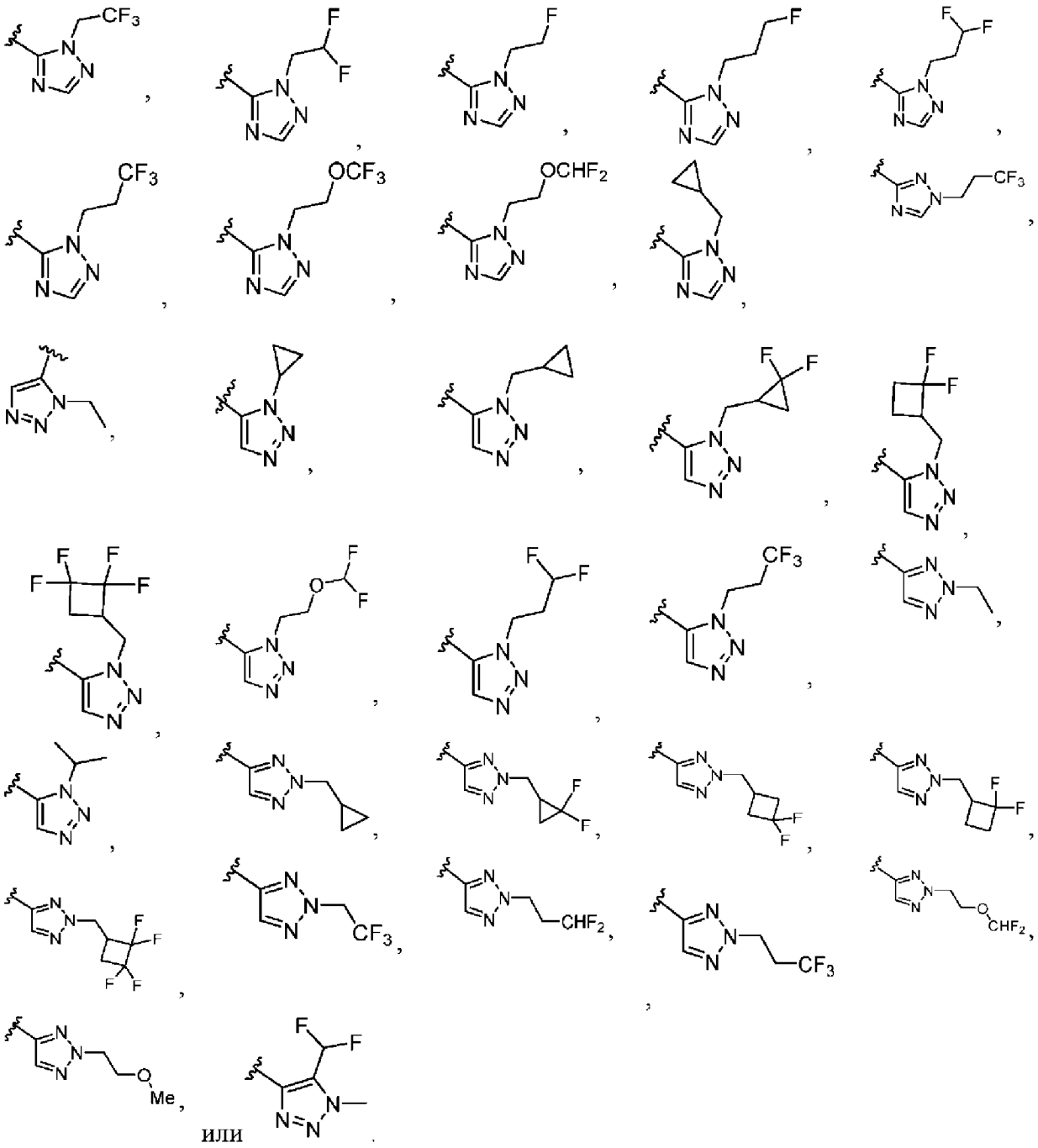

или
 .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:





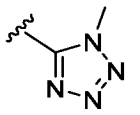
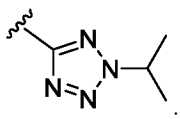
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тетразолил, замещенный -$C_{(1-4)}$алкилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тетразолил, замещенный метилом или изопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

 или  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, каждый из которых замещен -$C_{(1-3)}$алкилом или -$C_{(3-6)}$циклоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, каждый из которых замещен метилом, изопропилом или циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

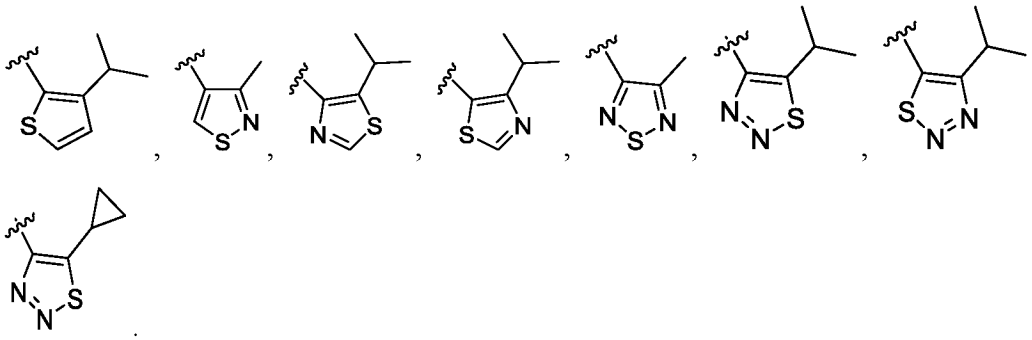
тиенил, замещенный изопропилом,

изотиазолил, замещенный метилом,

тиазолил, замещенный изопропилом, или

тиадиазолил, замещенный метилом, изопропилом или циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:


или

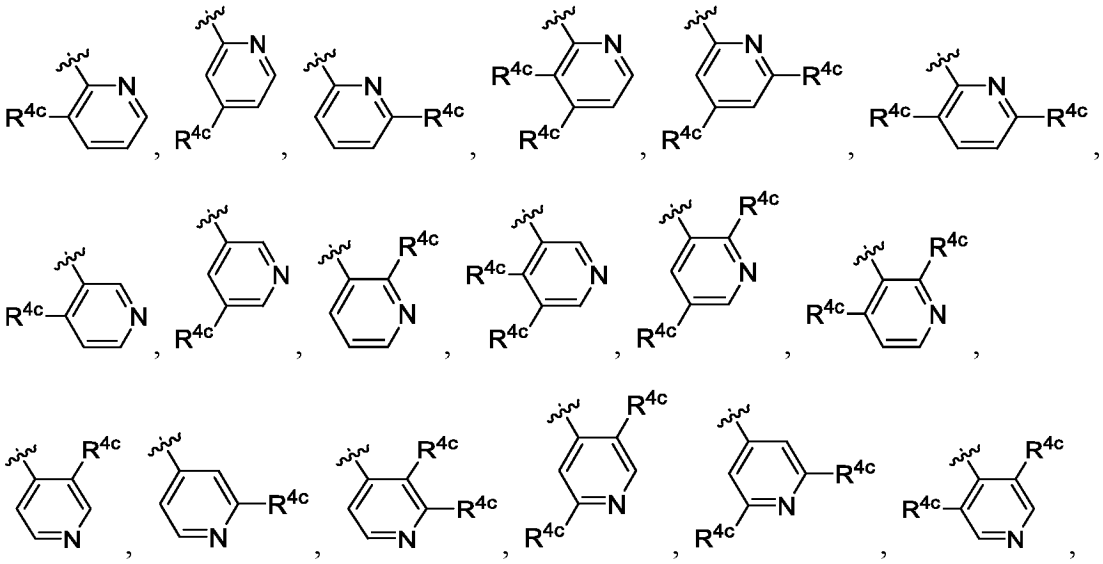
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

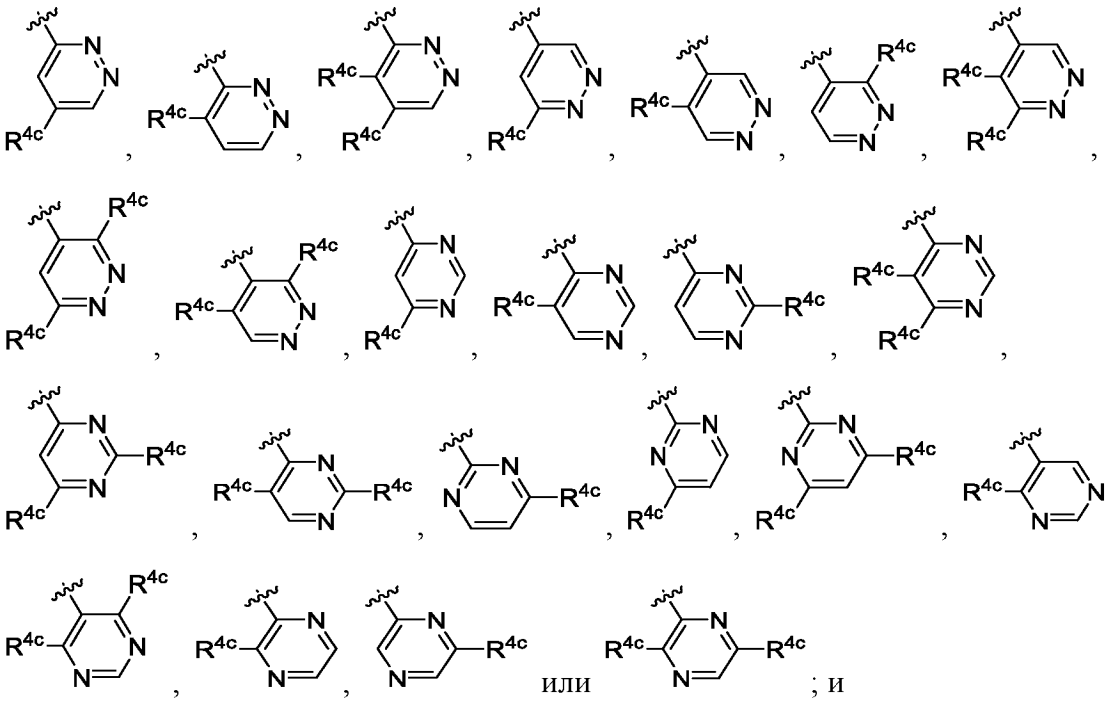
R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N, который замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, $-OC_{(3-4)}$циклоалкил, $-OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где $-OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен $-OCH_3$ или от одним-тремя атомами фтора, альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где в случае когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, R^4 представляет собой





каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен $-OCH_3$ или от одним-тремя атомами фтора, альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен $-OCH_3$ или от одним-тремя атомами фтора; альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1–2 группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен -OCH_3 или от одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем пиридил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиридил, незамещенный или замещенный $C_{(1-2)}$алкилом, незамещенным или замещенным одним или тремя атомами фтора, причем пиридил не замещен в пара-положении. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4представляет собой пиридинил, который не замещен или замещен $C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

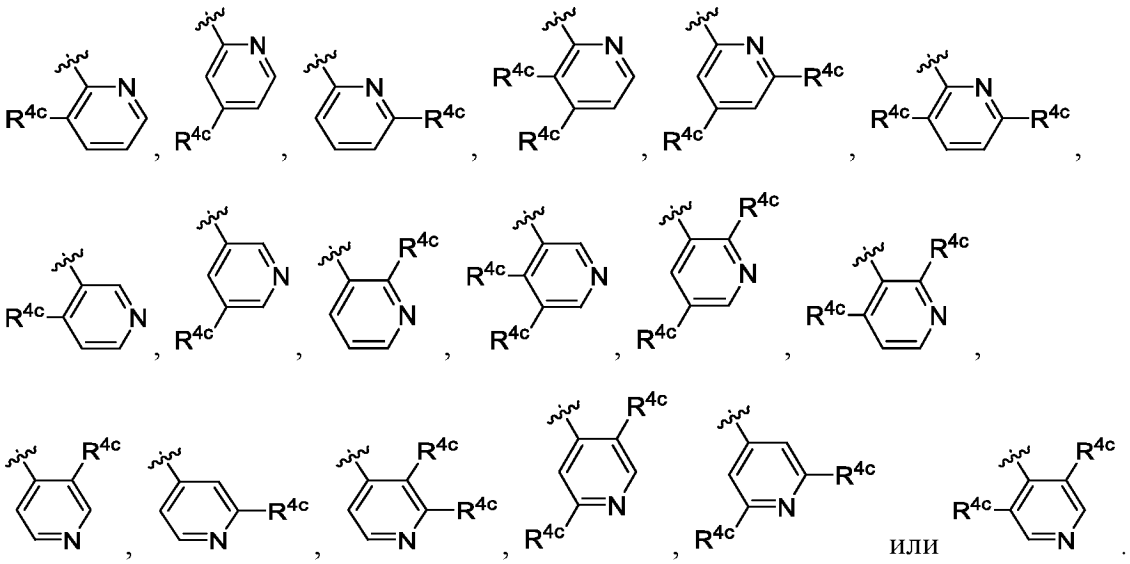
R^4 представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1–2 группами R^{4c}; и

каждая группа R4c независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, циклопропил, циклобутил, -O-циклопропил, -O-циклобутил, -OMe, -OEt, -O-изопропил, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, метил, этил, изопропил, -CH_2-OCH_3, -CHF_2, -CF_3, -$C(CH_3)F_2$, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3 или -$CH_2CH_2CHF_2$;

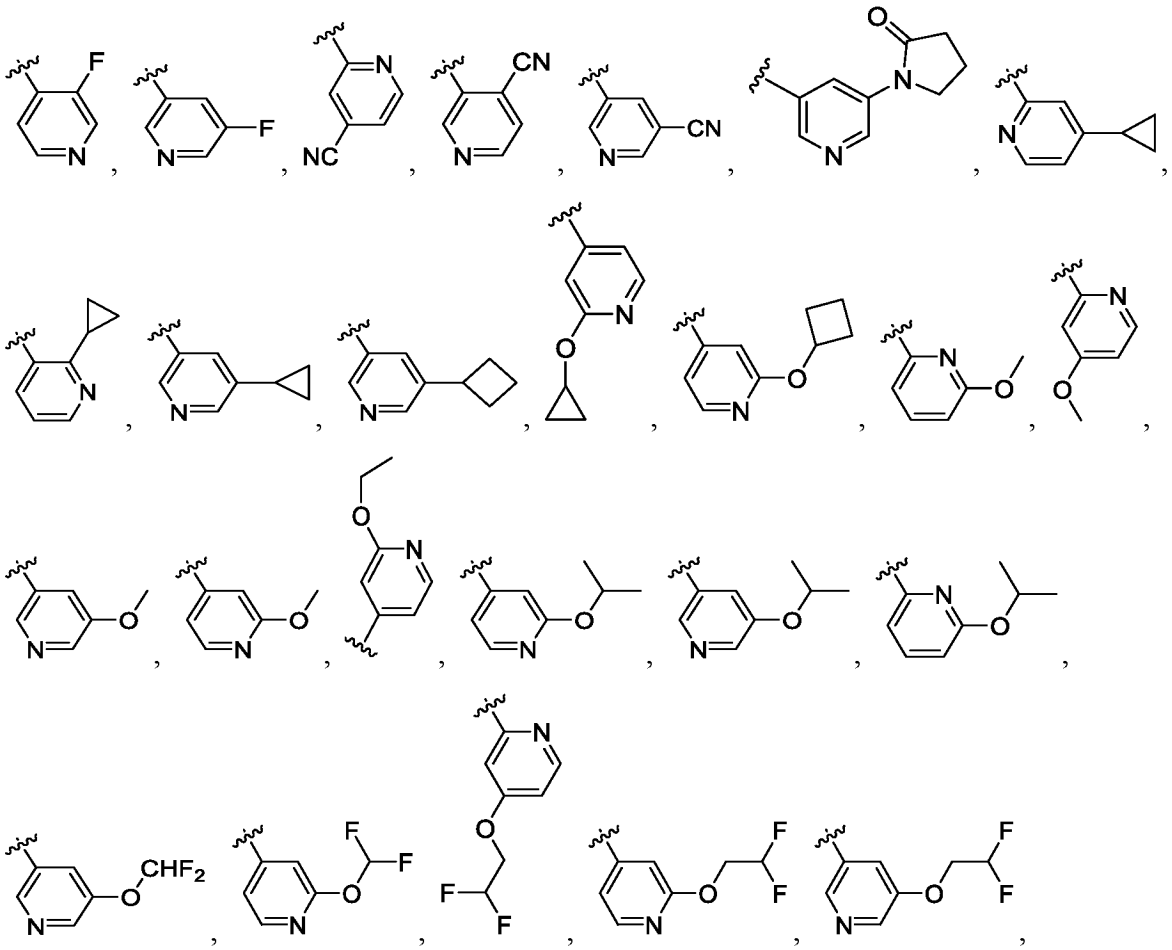
альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием циклопентила,

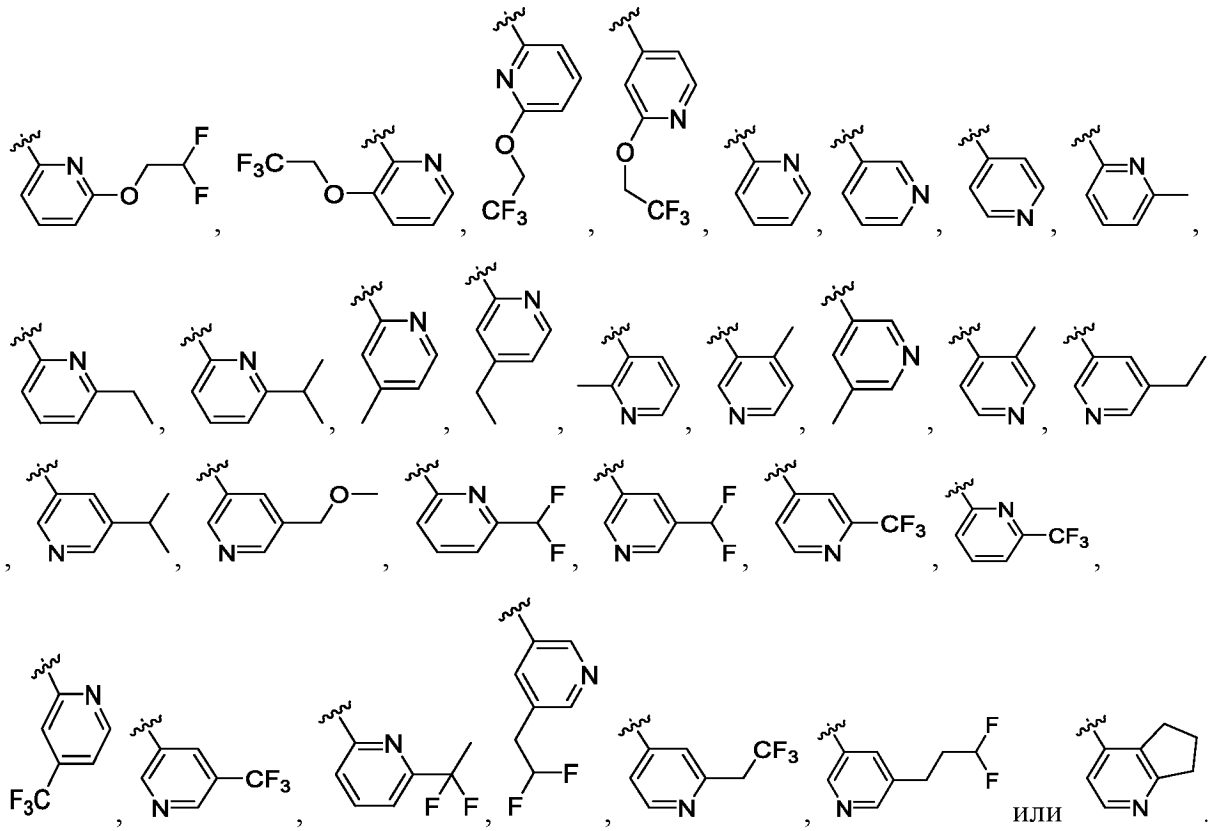
причем пиридил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где в случае когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:





или

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиримидинил или пиразинил, каждый из которых не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо выбрана из -$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$C_{(1-4)}$алкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

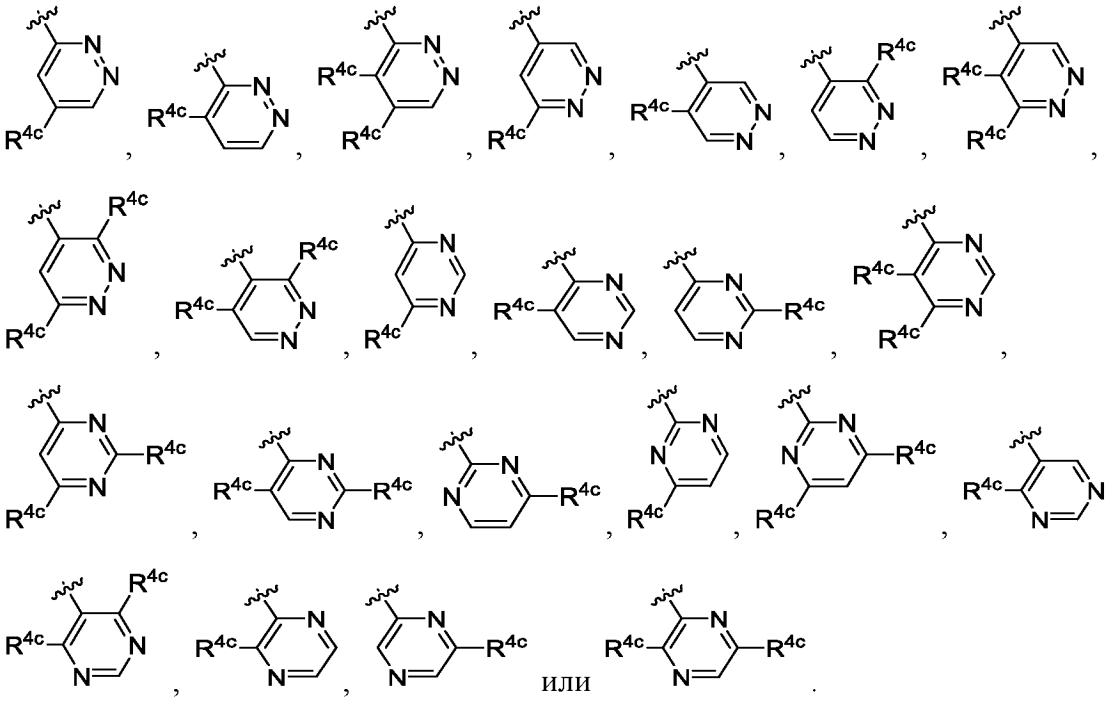
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиримидинил или пиразинил, каждый из которых не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая R^{4c}независимо выбрана из метила, изопропила, -OMe, циклопропила, -CHF_2 и -CF_3,

причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где в случае когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

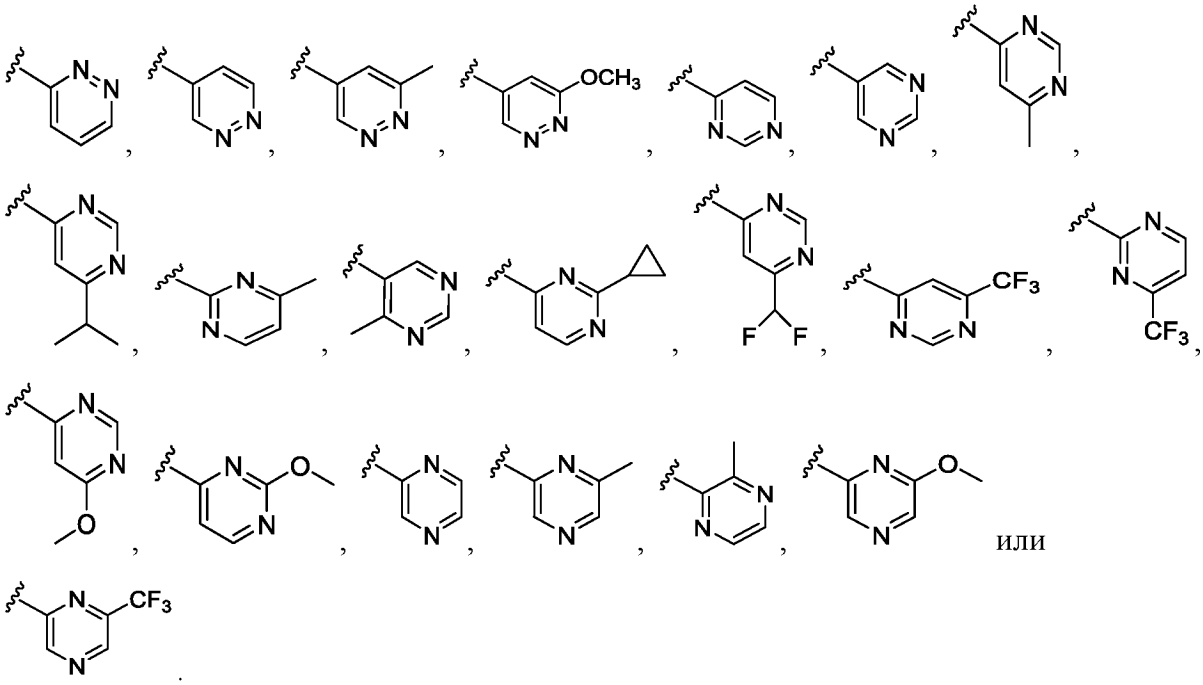
пиридазинил, незамещенный или замещенный $-OCH_3$ или $-CH_3$,

пиримидинил, незамещенный или замещенный метилом, изопропилом, $-OCH_3$ или циклопропилом, причем метил не замещен или замещен одним или тремя атомами фтора, или

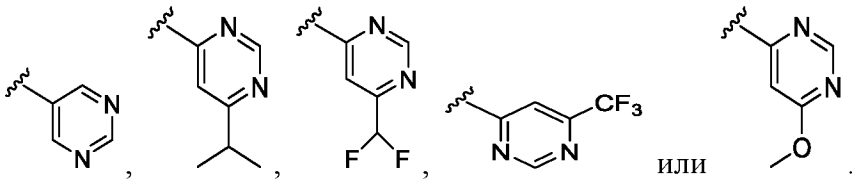
пиразинил, незамещенный или замещенный $-OCH_3$, $-CH_3$ или $-CF_3$,

причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



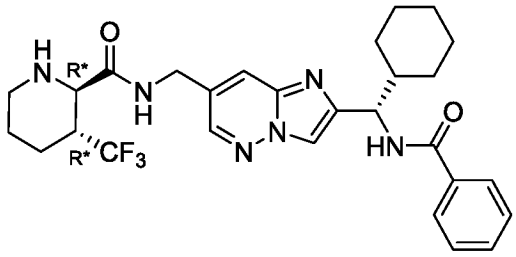
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^5 представляет собой водород или галоген.

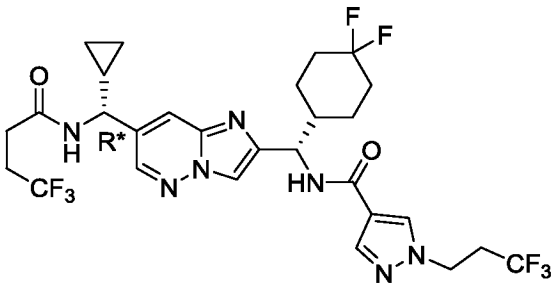
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^5 представляет собой водород или фтор.

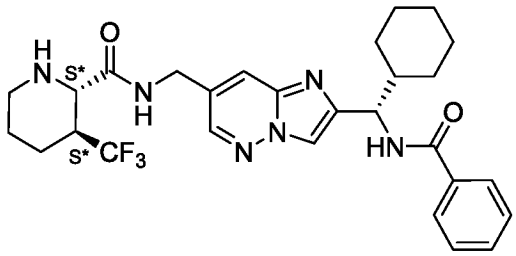
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^5 представляет собой водород.

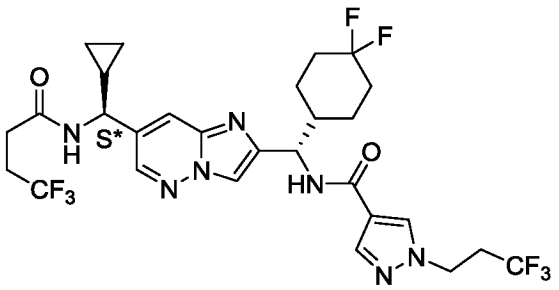
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^5 представляет собой фтор.

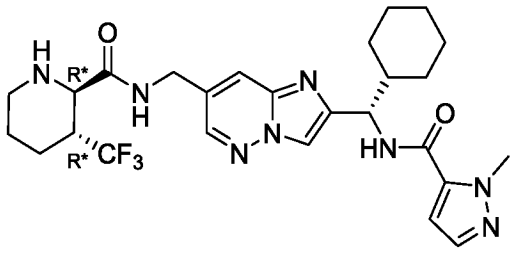
Таблица 1A

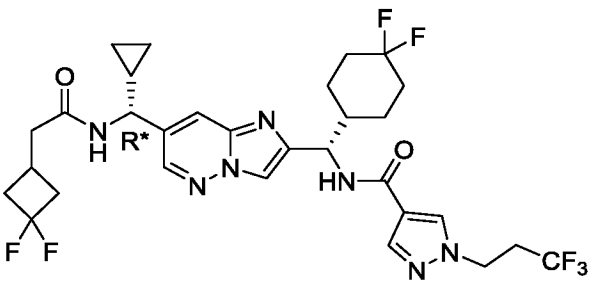


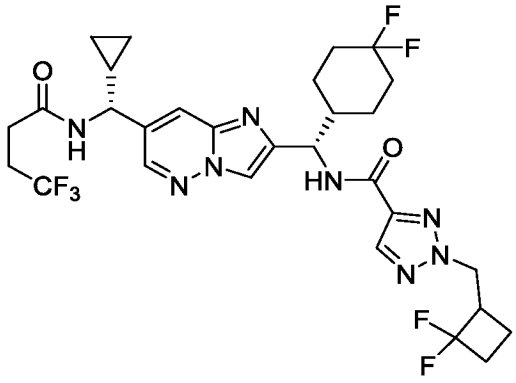


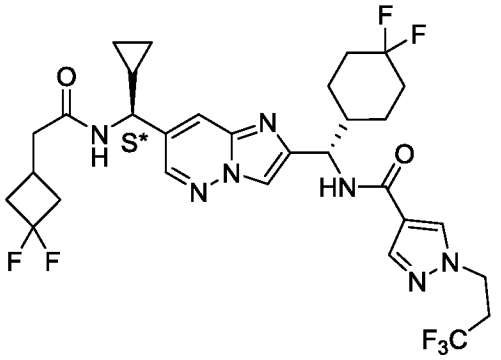


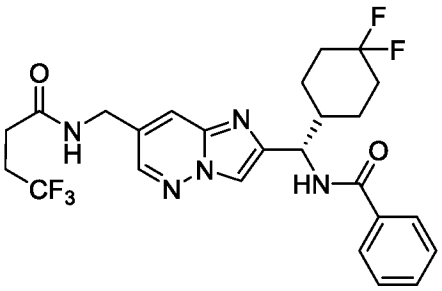


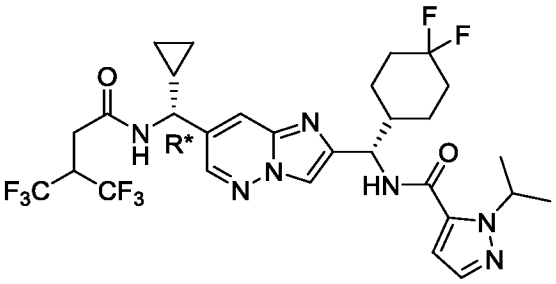


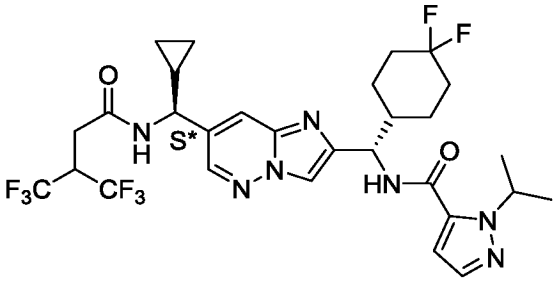


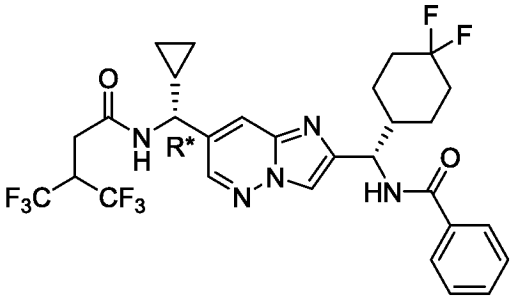


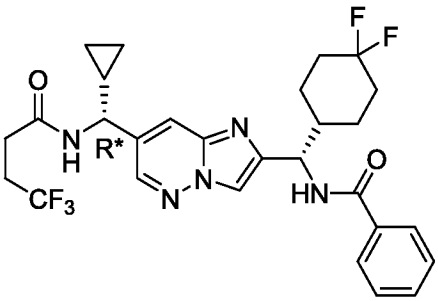


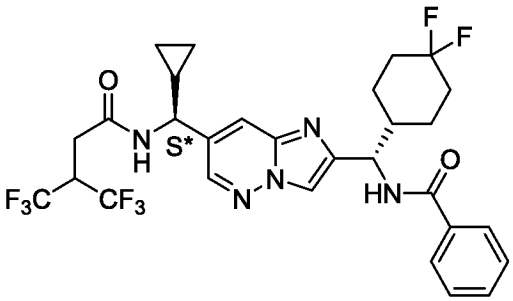


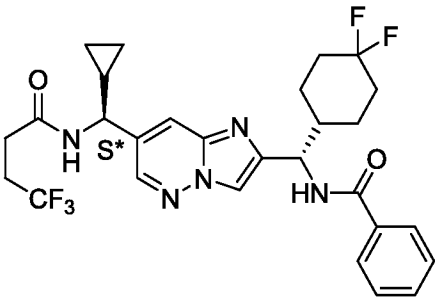


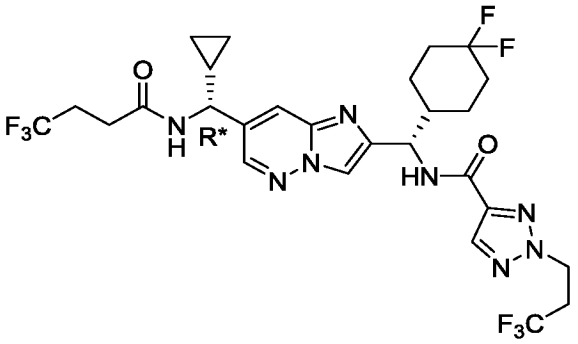


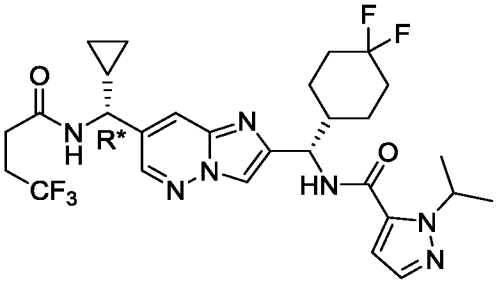


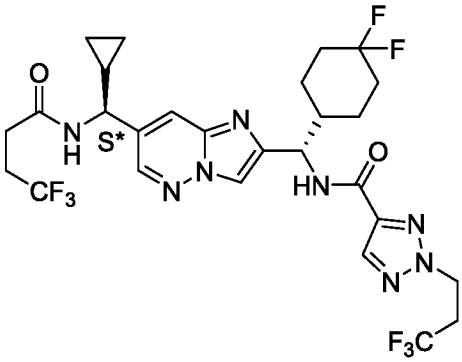


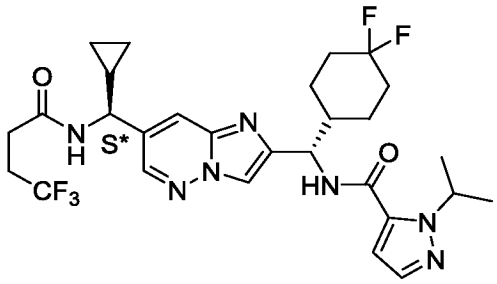


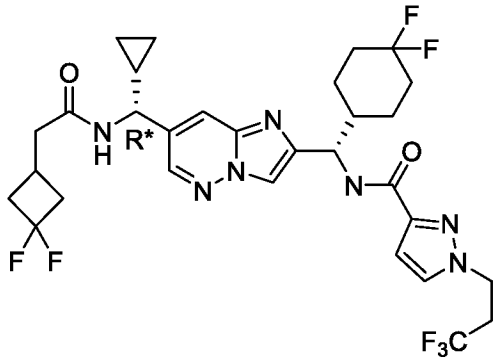


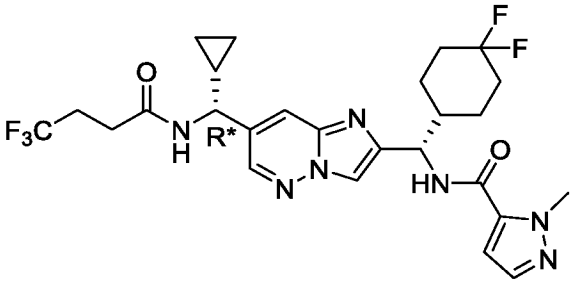


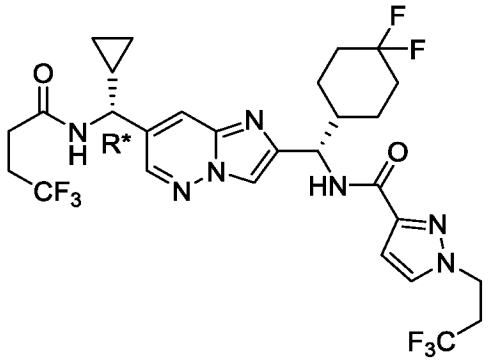


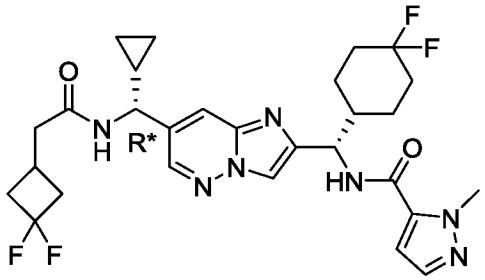


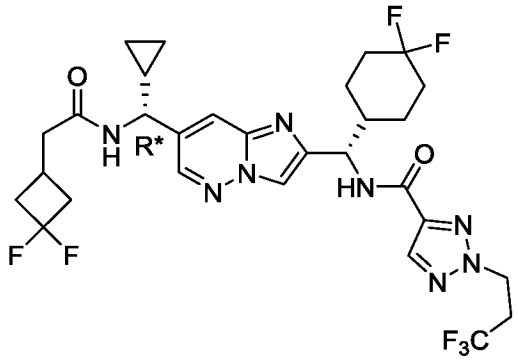












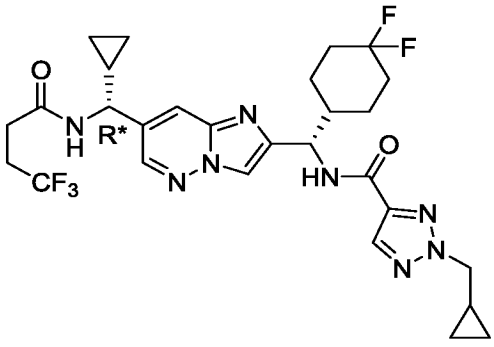
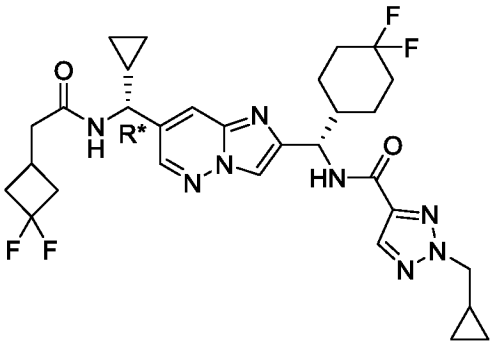
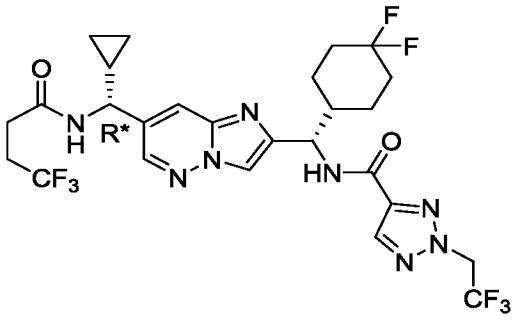
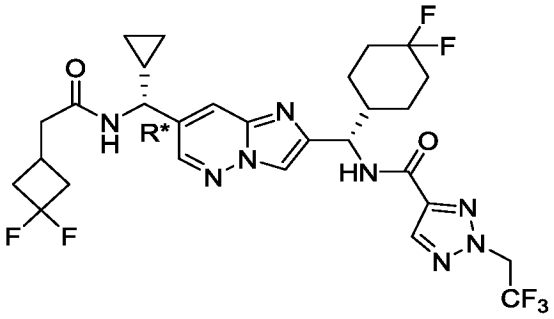
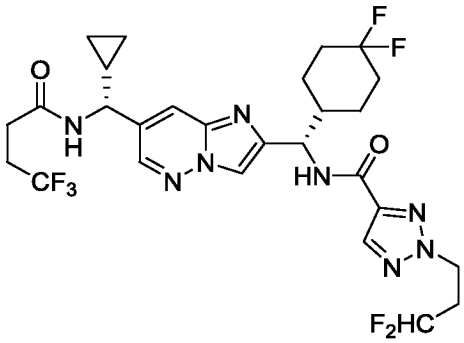


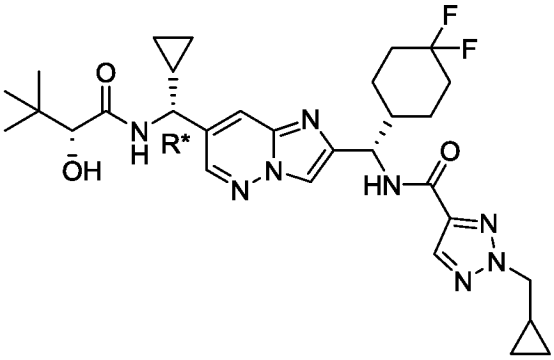
Таблица 1B

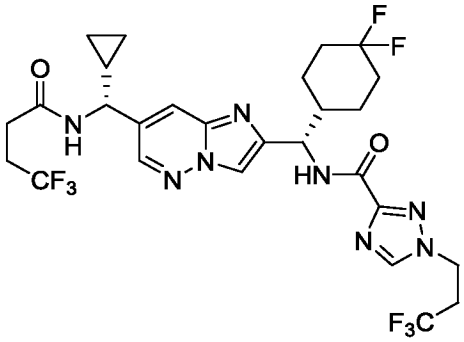


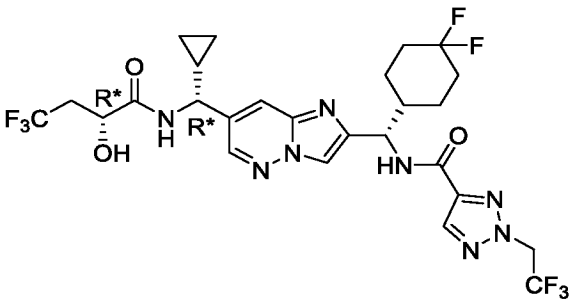


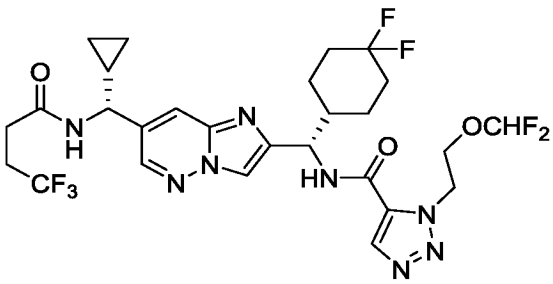


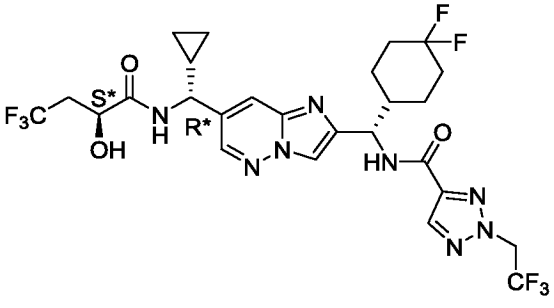


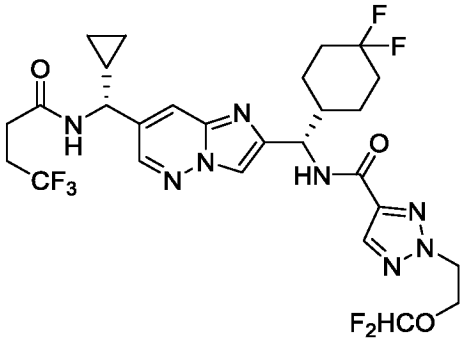


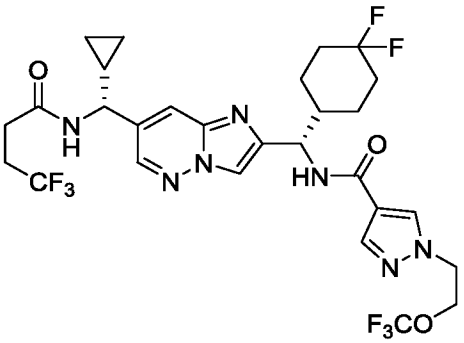


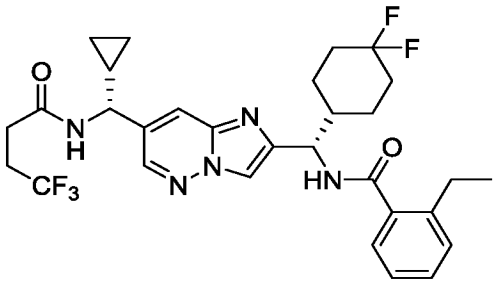


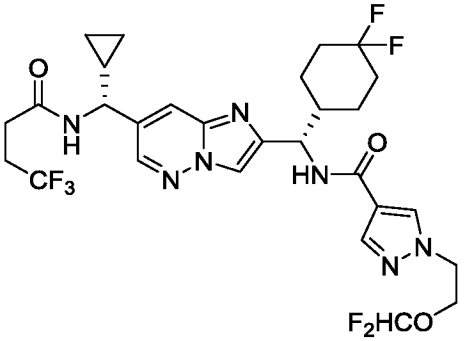


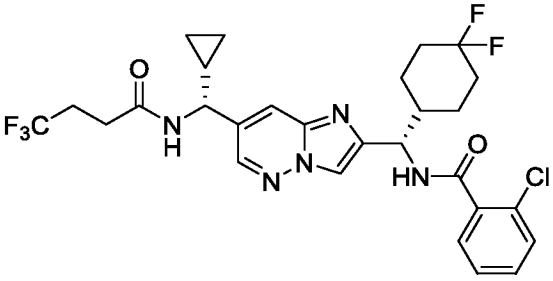


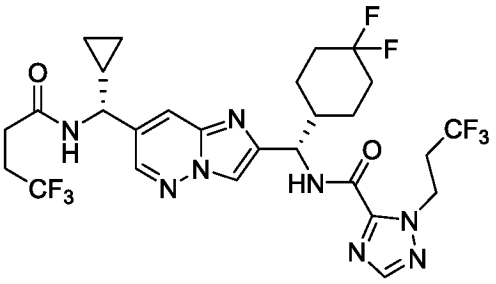


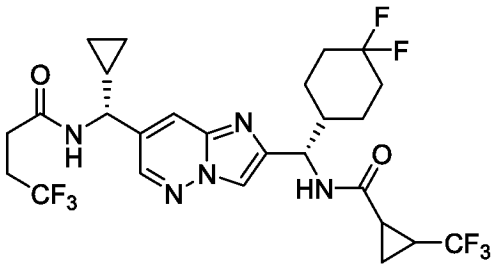


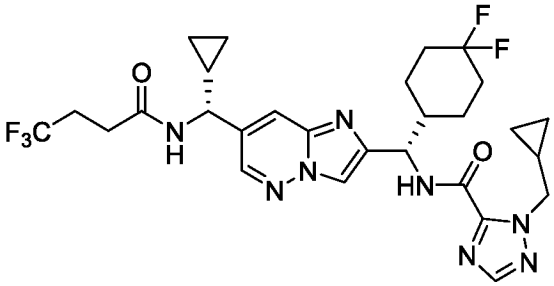


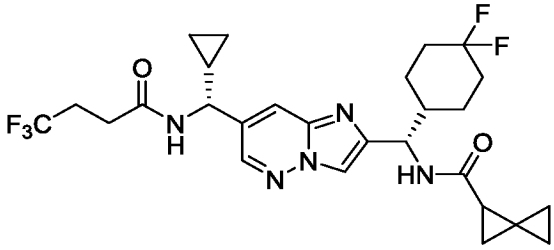


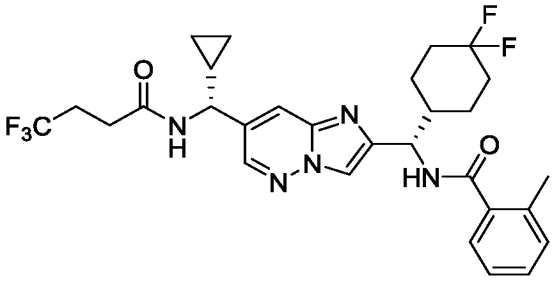


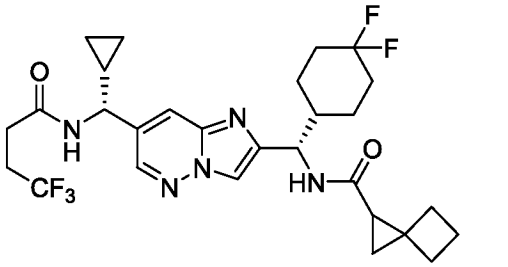


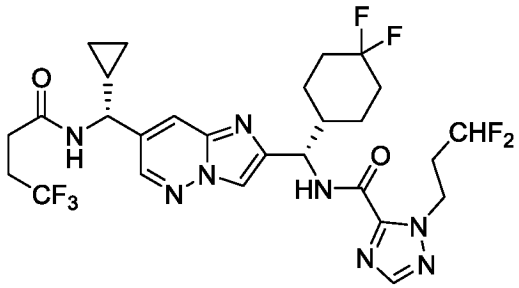


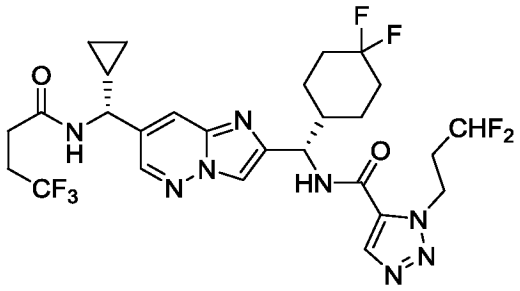


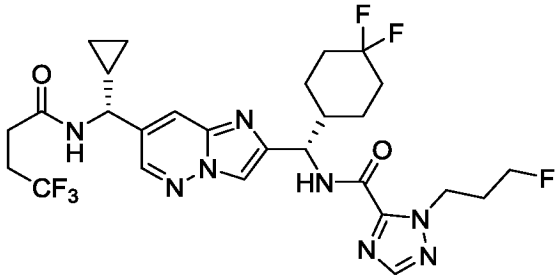


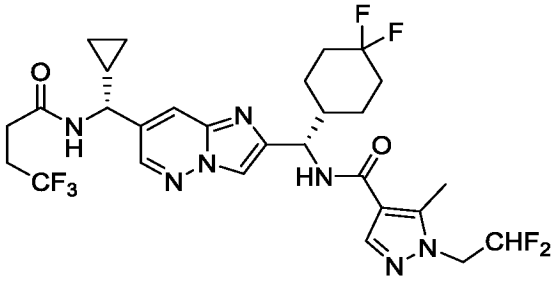












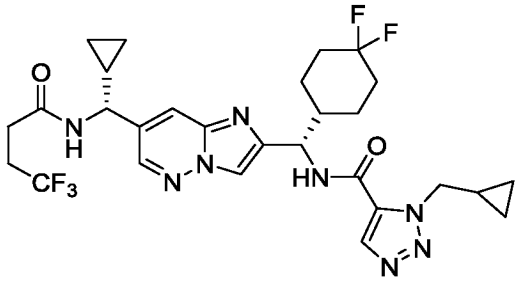
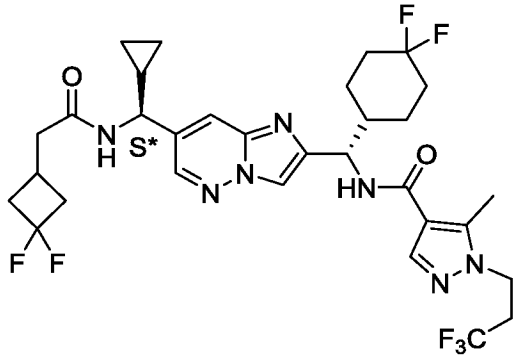
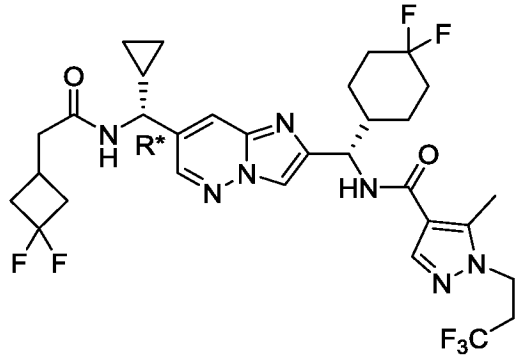
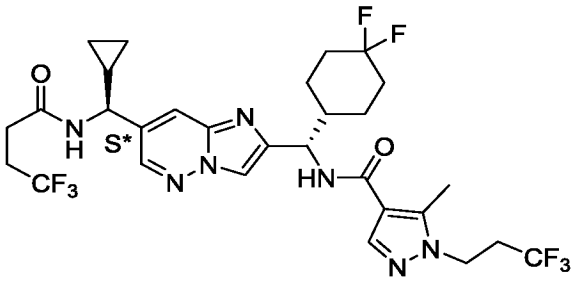
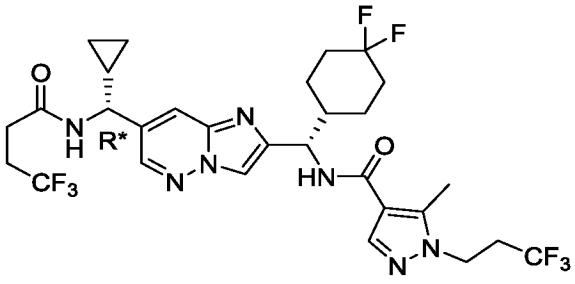


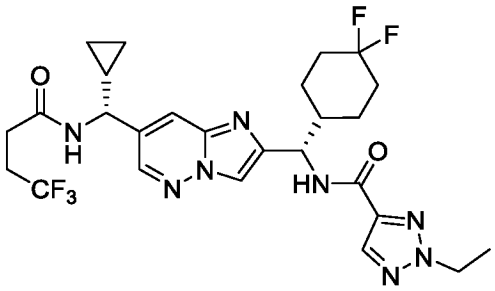
Таблица 1C

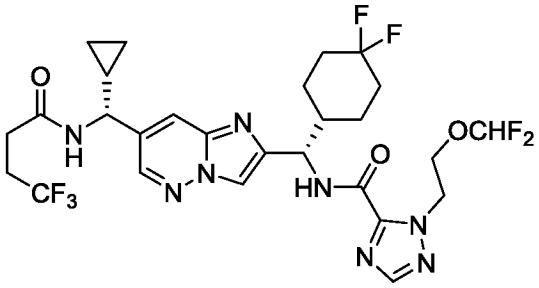


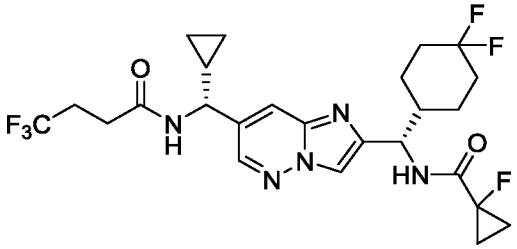


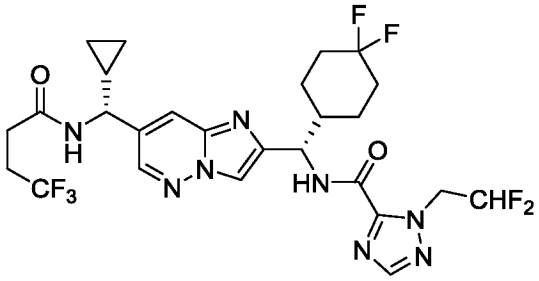


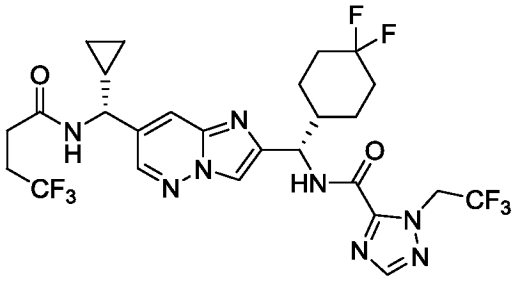


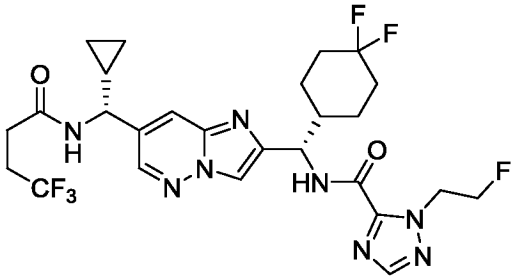


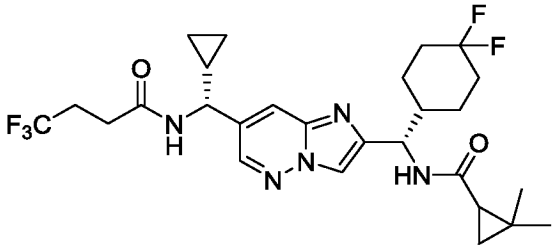


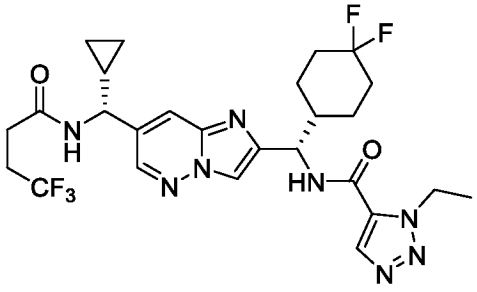


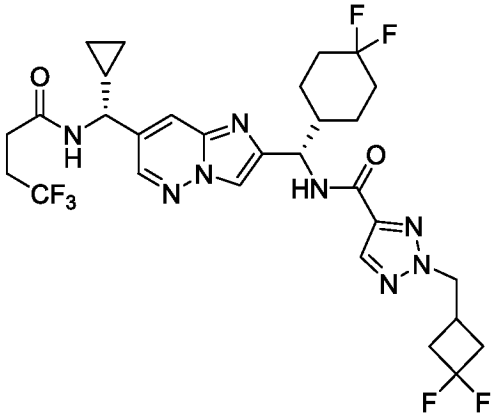


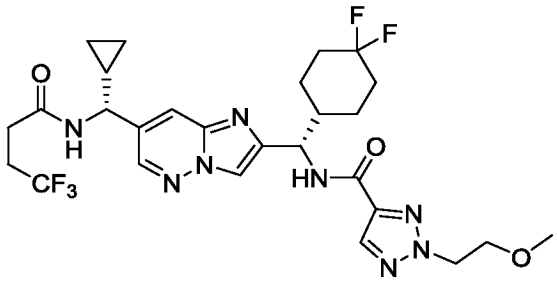


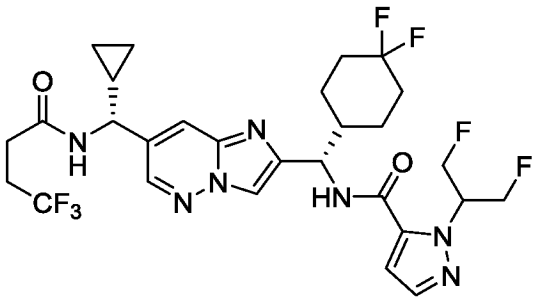


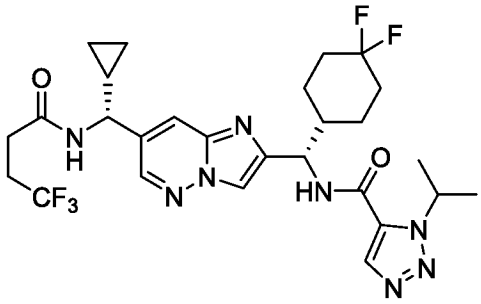


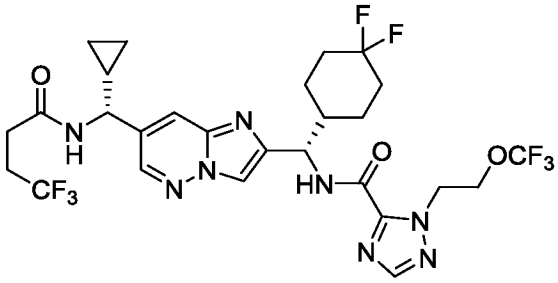


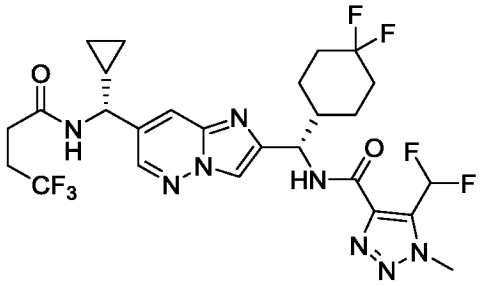


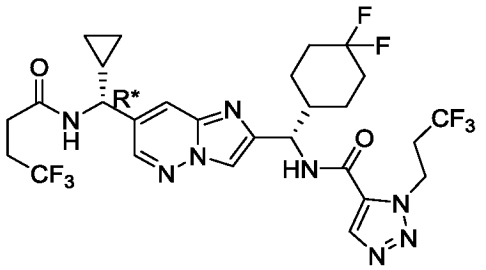


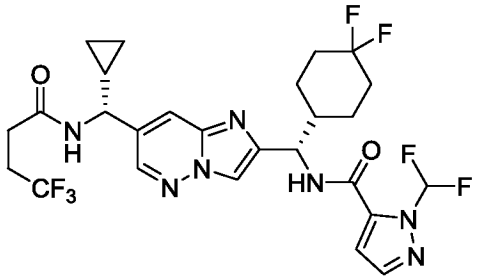


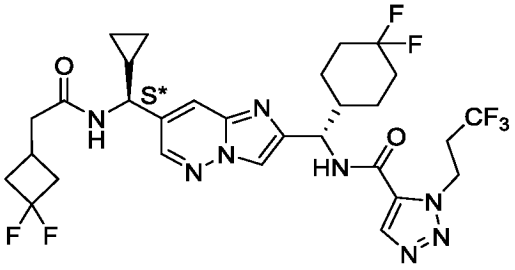


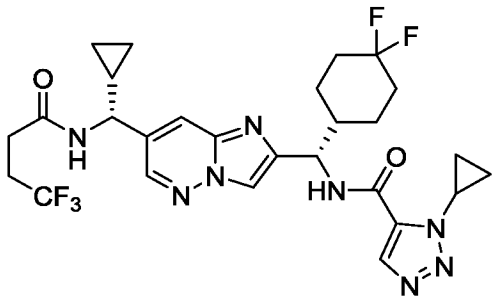


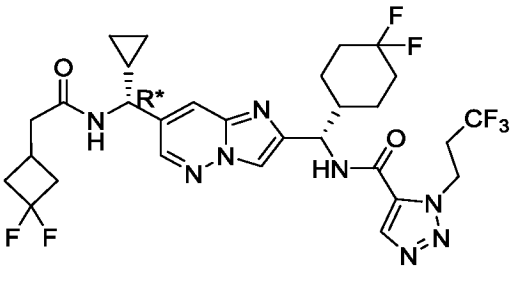


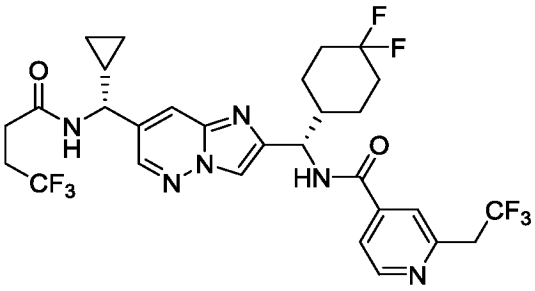












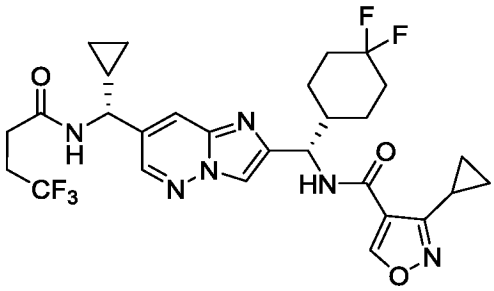
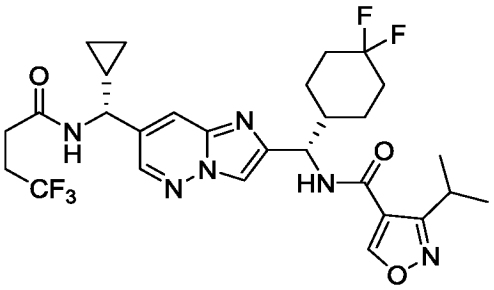
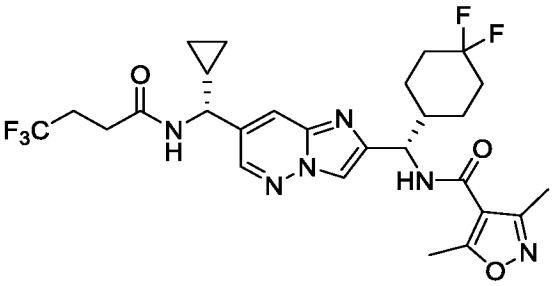
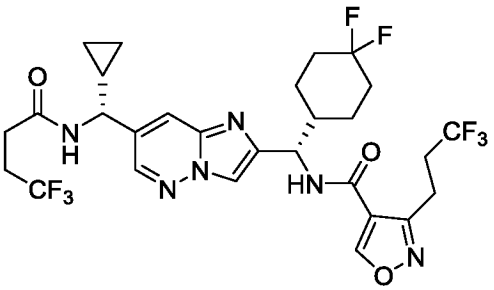
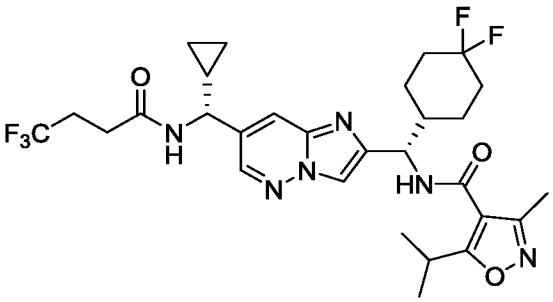


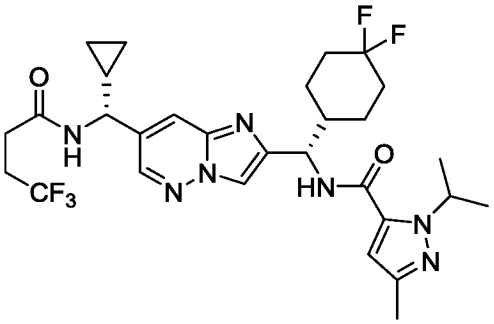
Таблица 1D

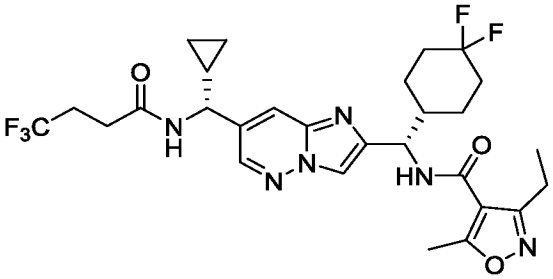


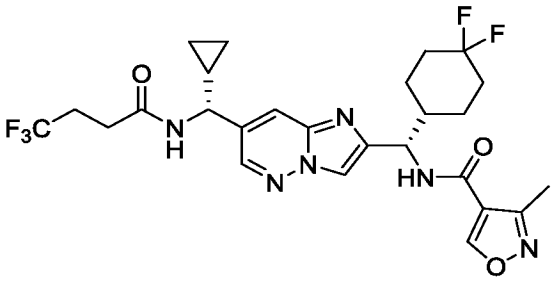


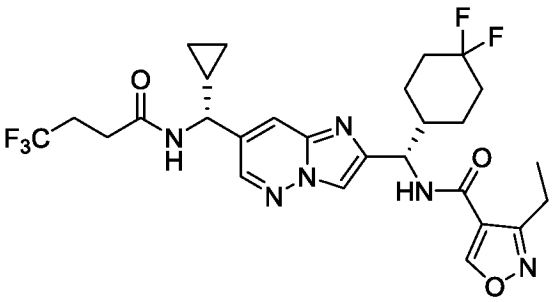


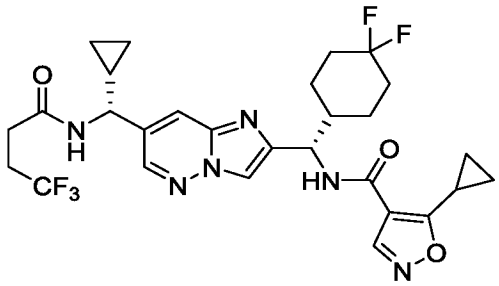


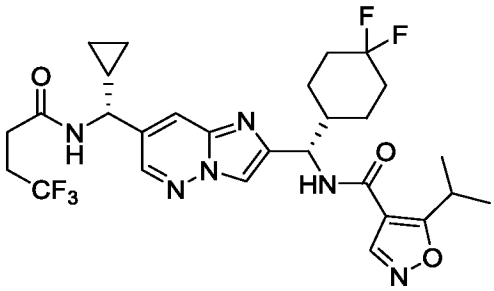


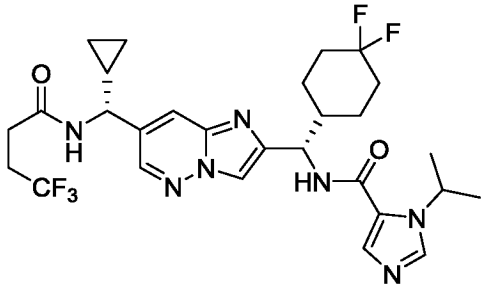


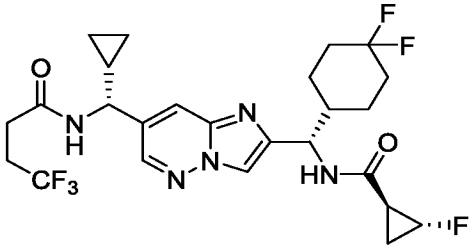


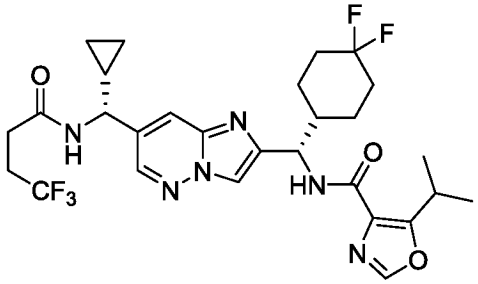


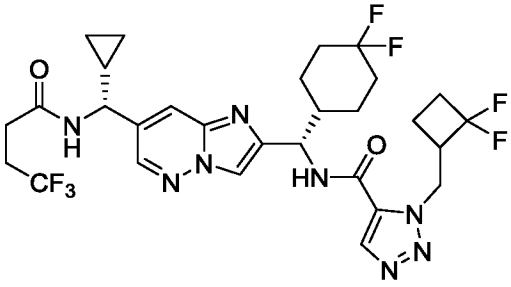


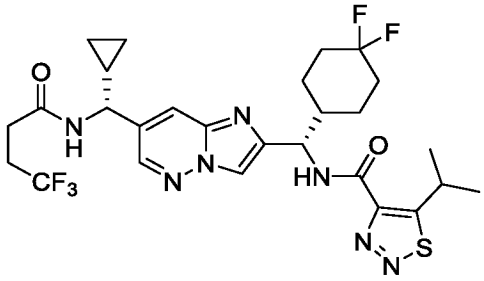


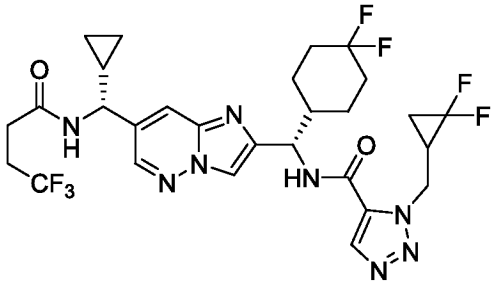


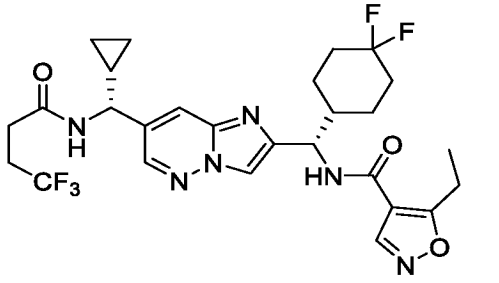


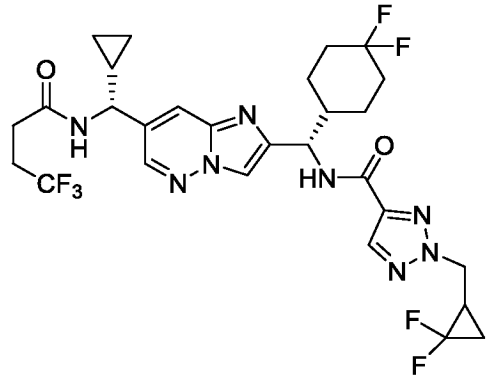


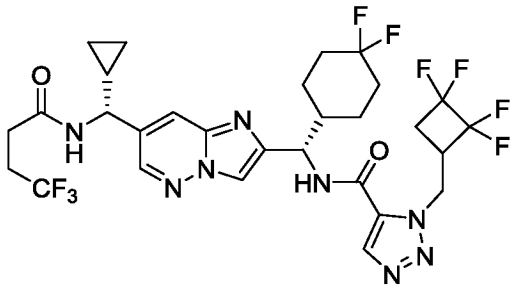


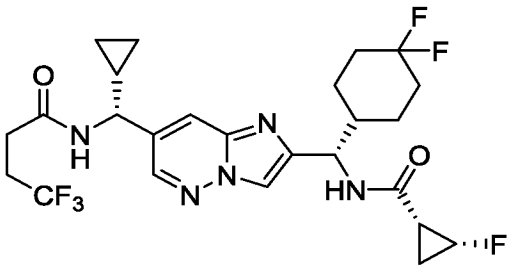


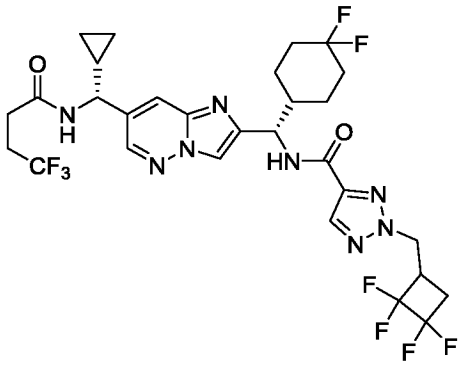


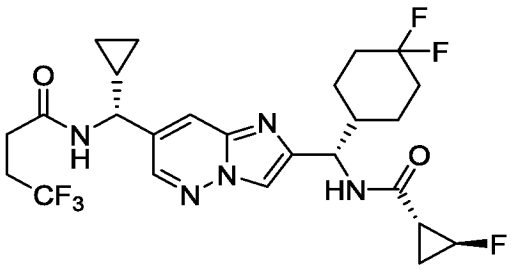


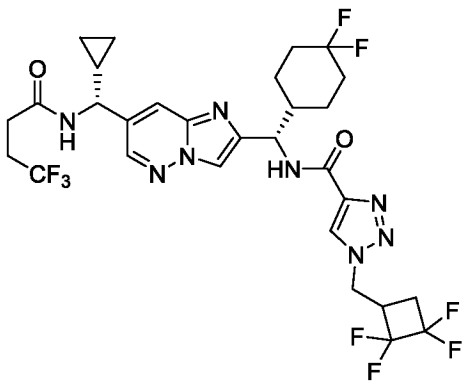


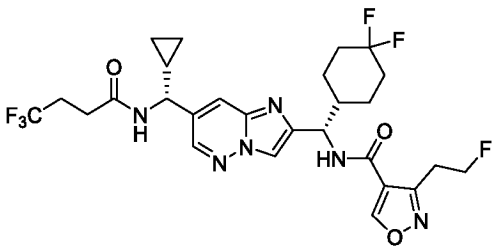












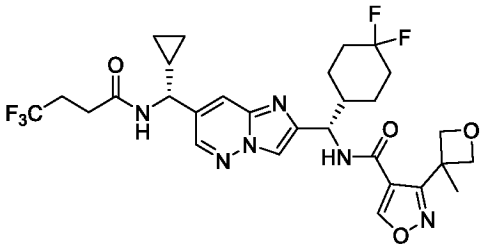
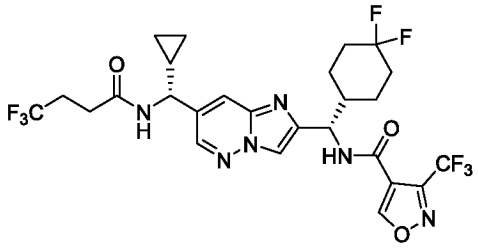
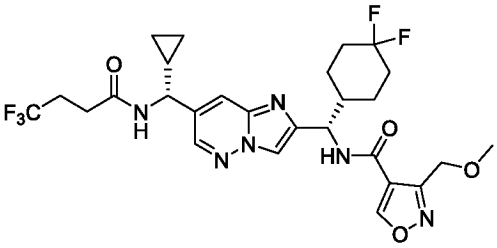
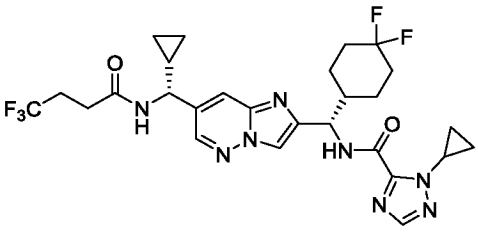
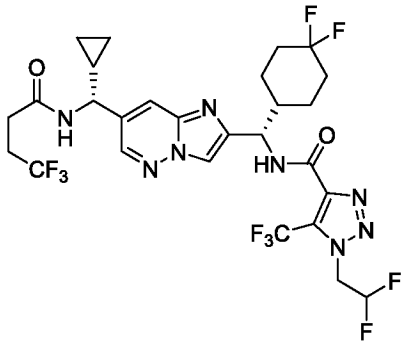


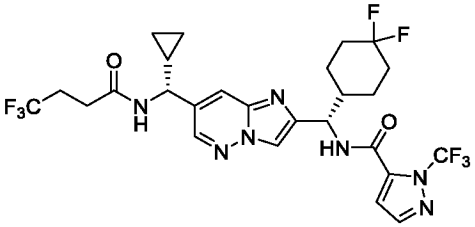
Таблица 1E

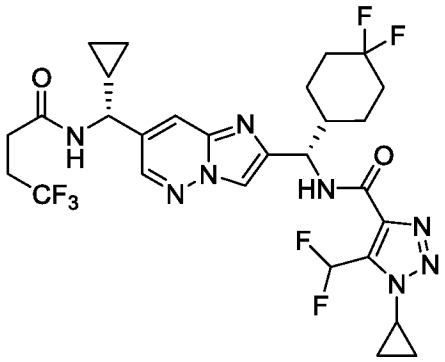


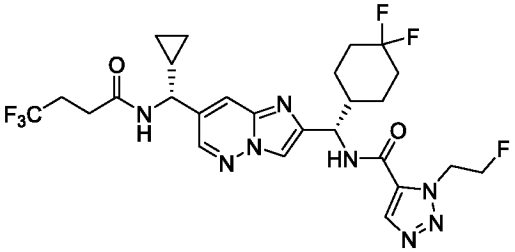


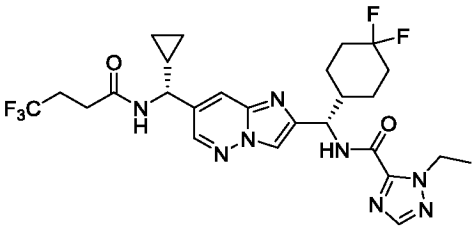


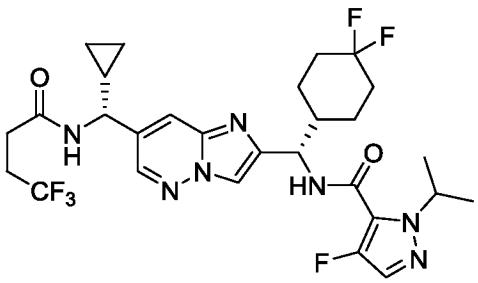


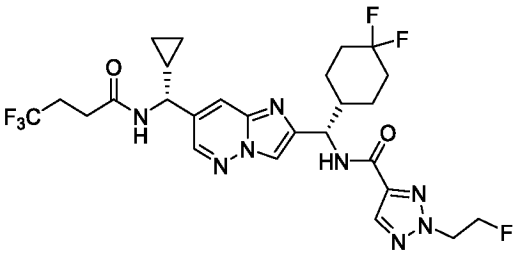


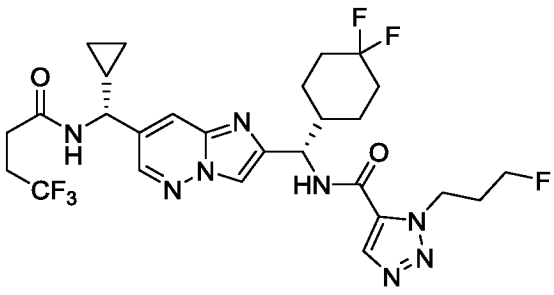


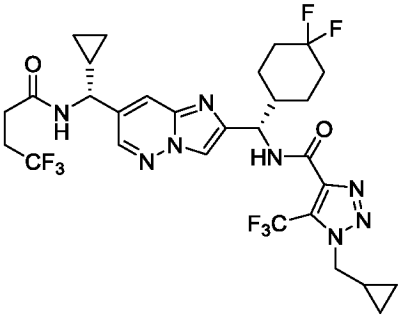


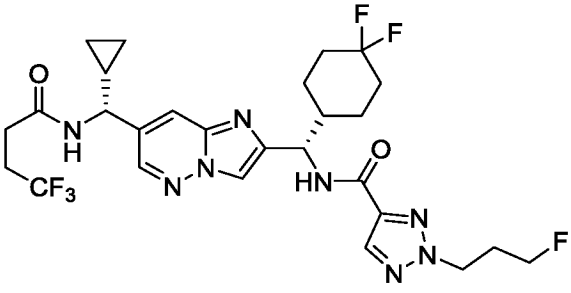


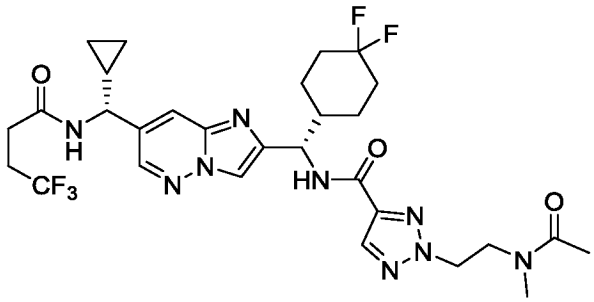


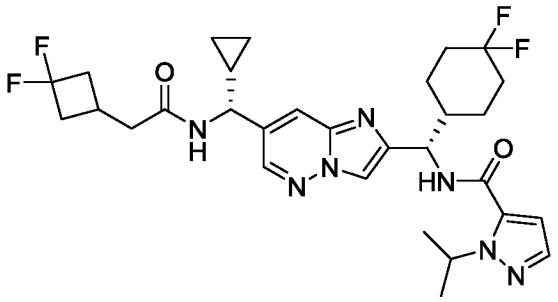


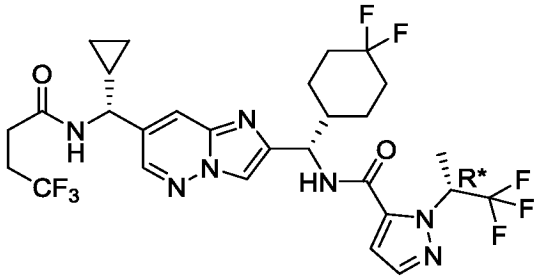


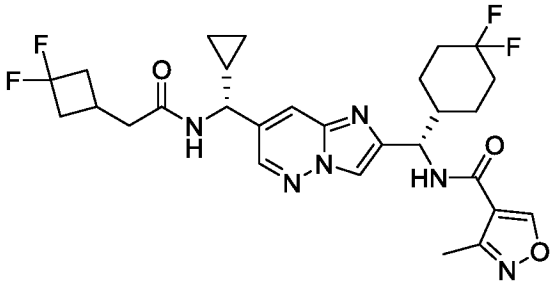


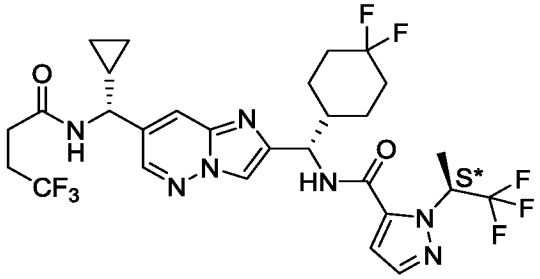


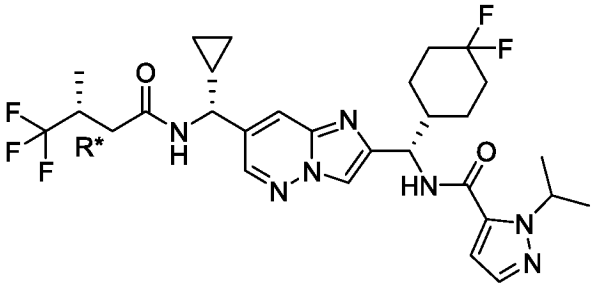


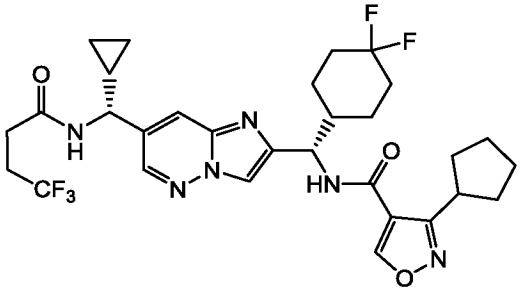


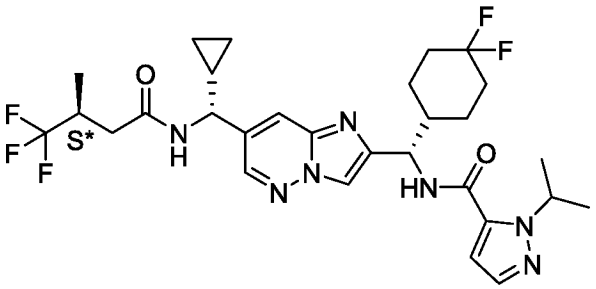


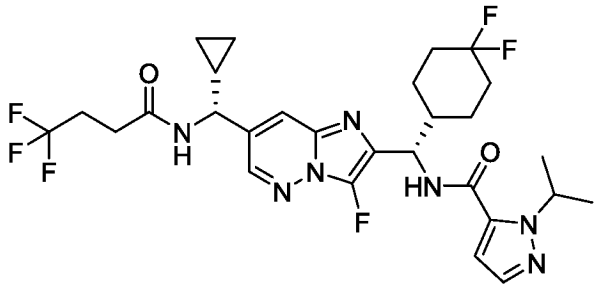


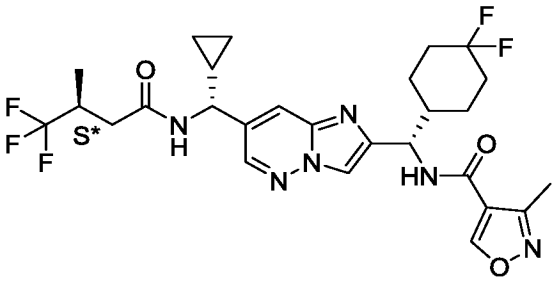












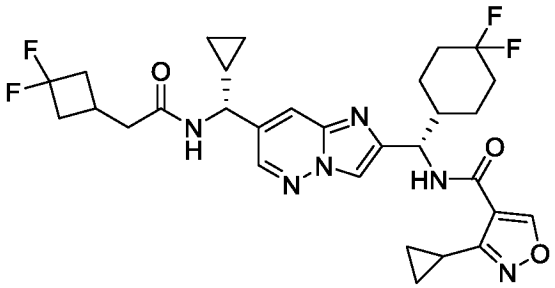
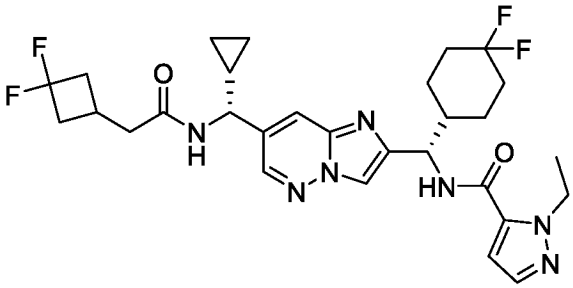
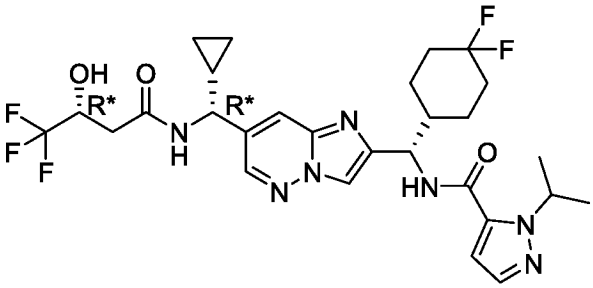
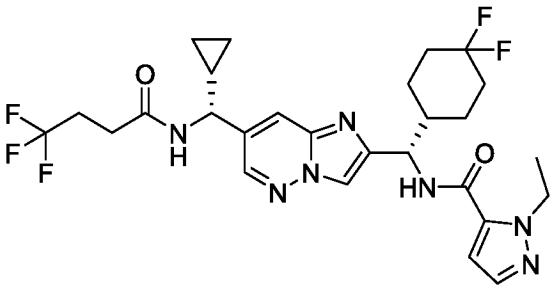
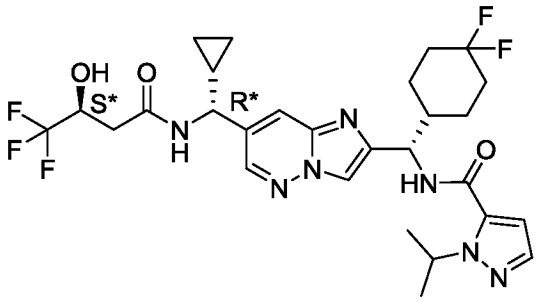


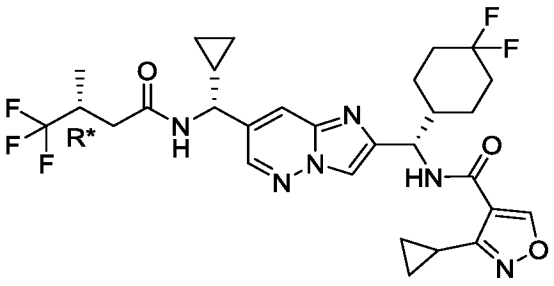
Таблица 1F

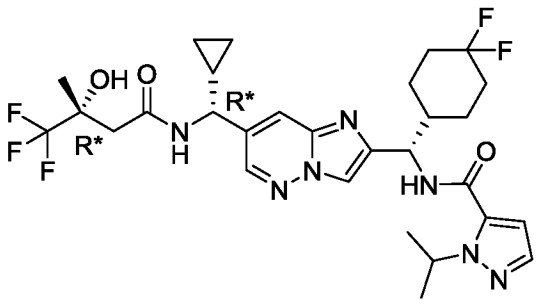


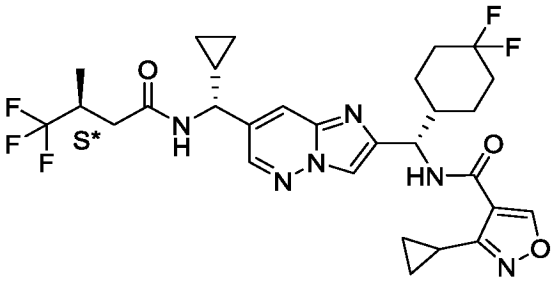


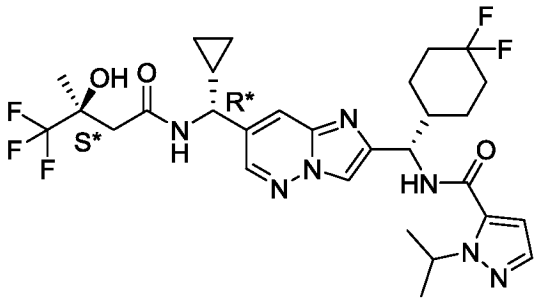


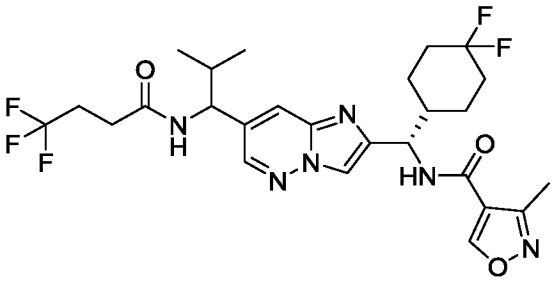


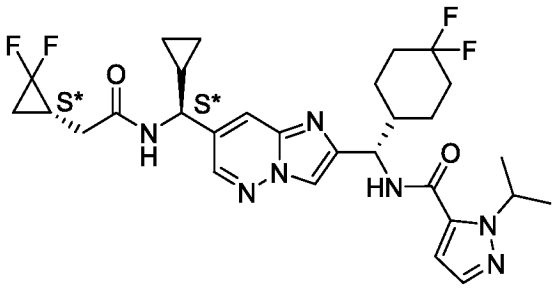


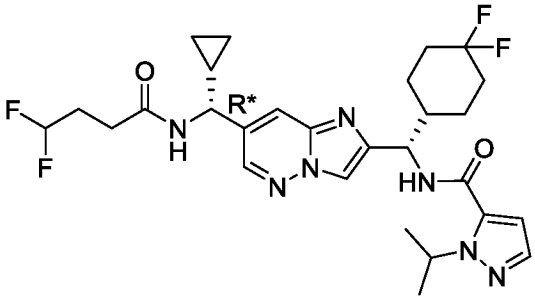


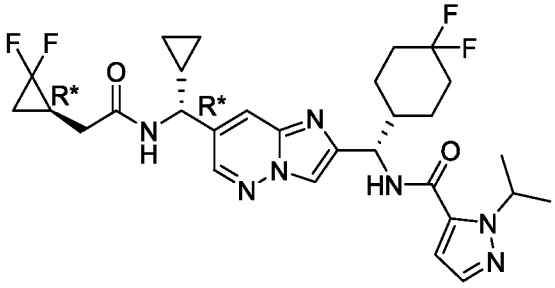


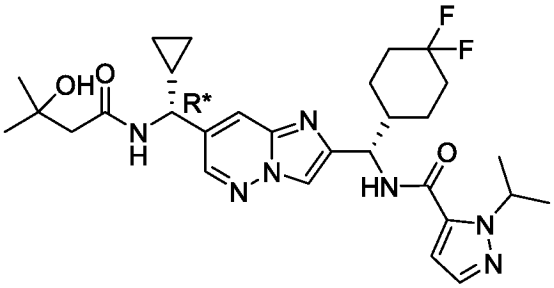


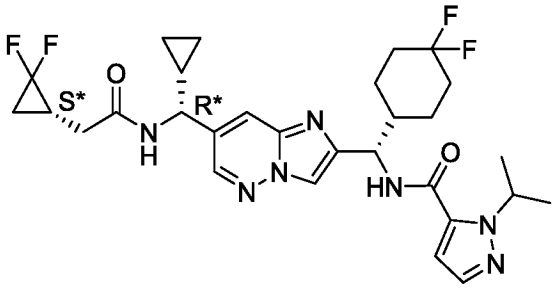


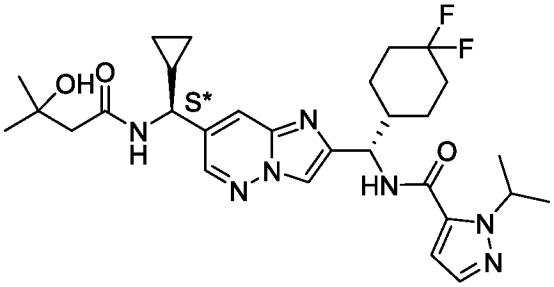


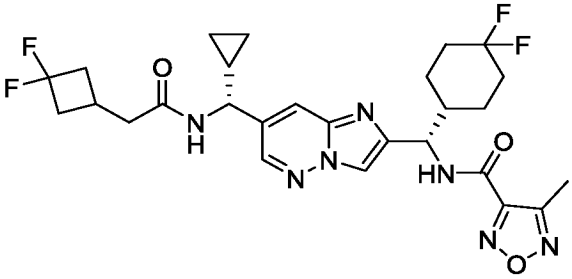


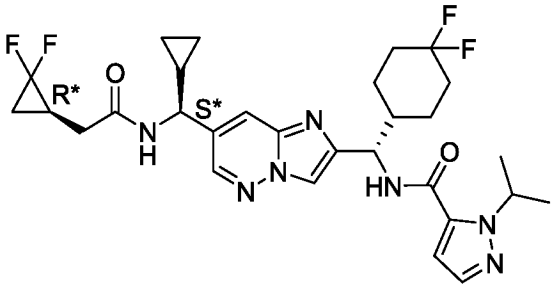


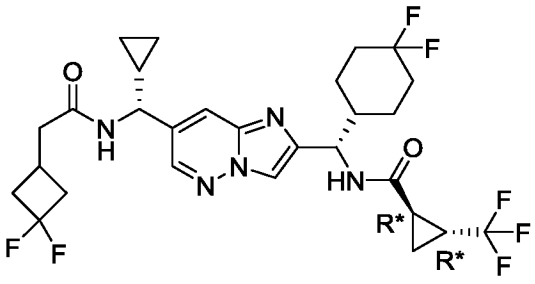


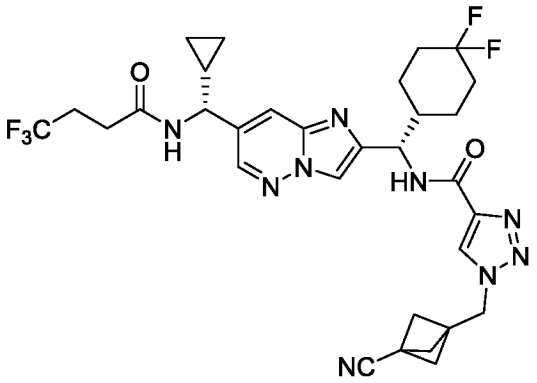


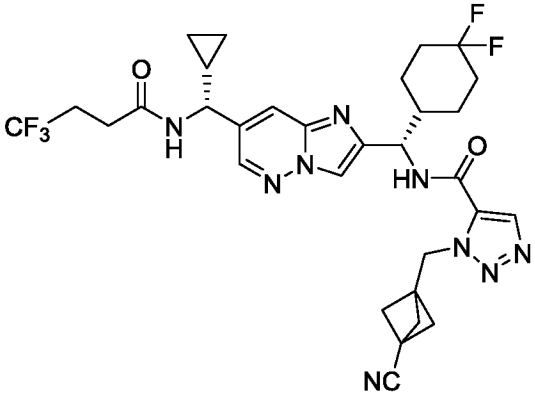


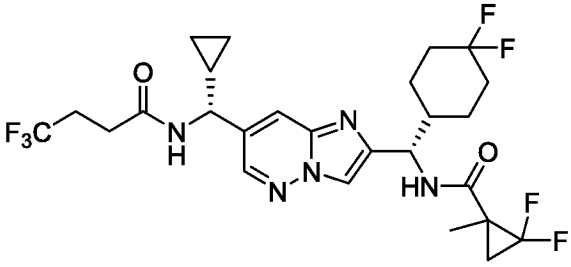


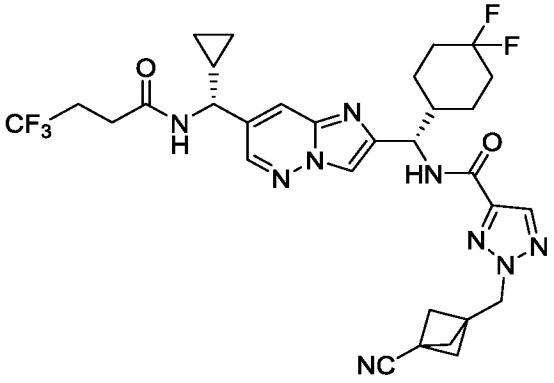


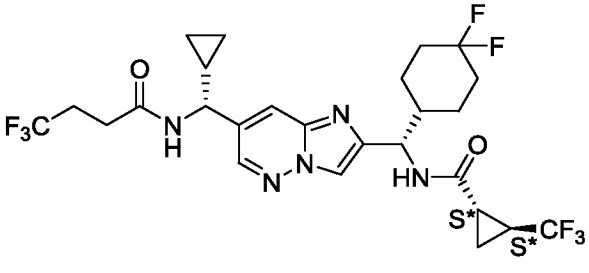












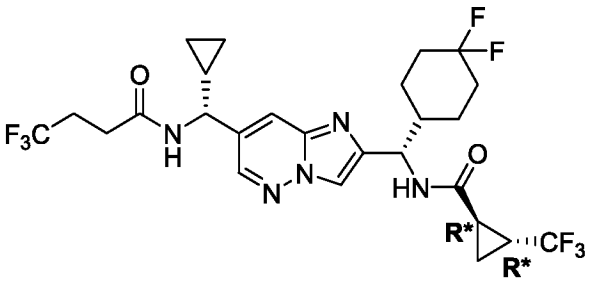
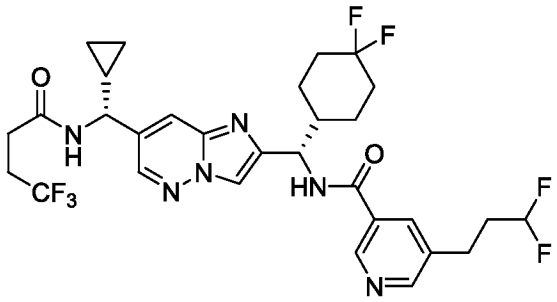
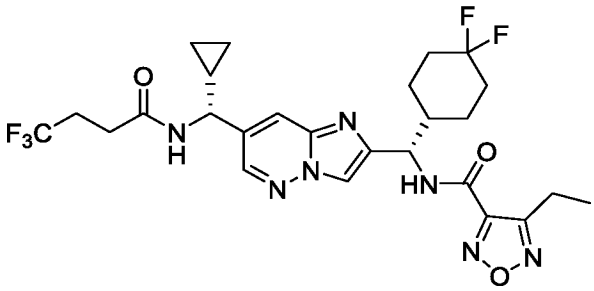
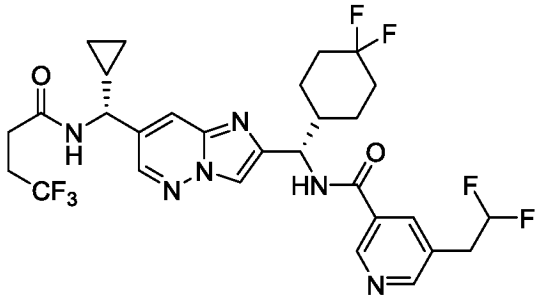
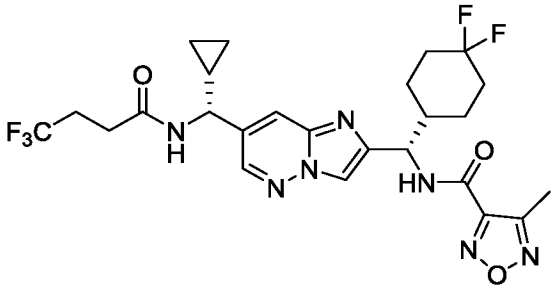


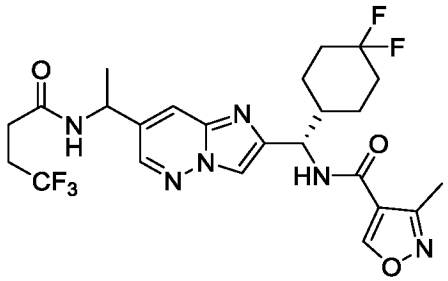
Таблица 1G

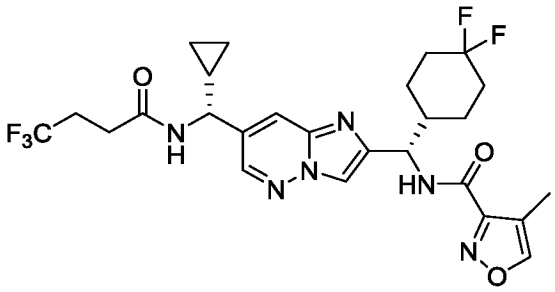


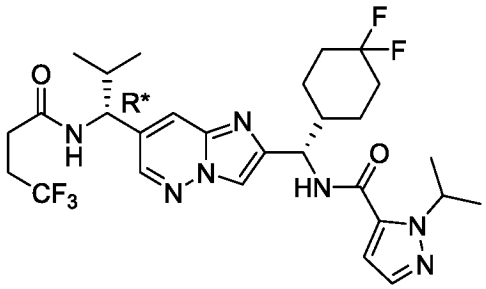


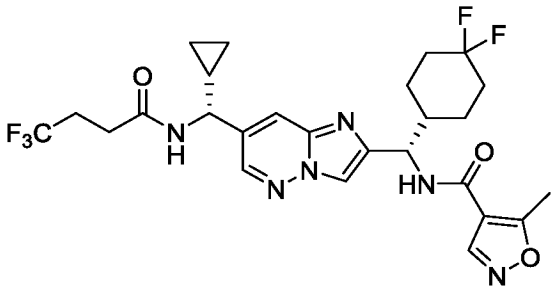


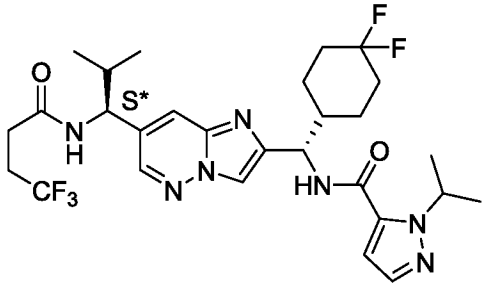


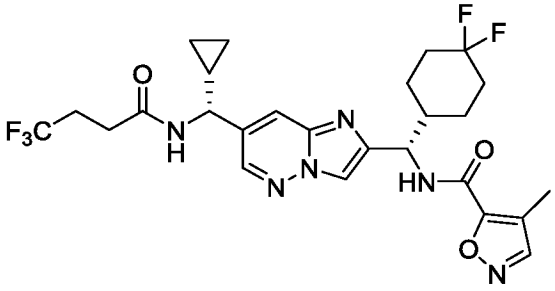


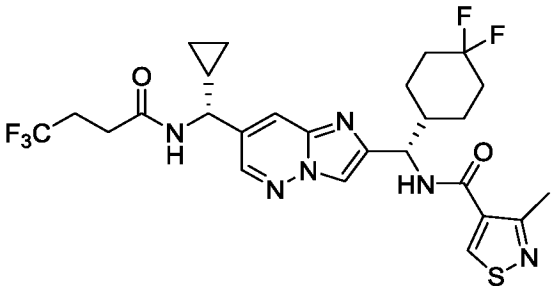


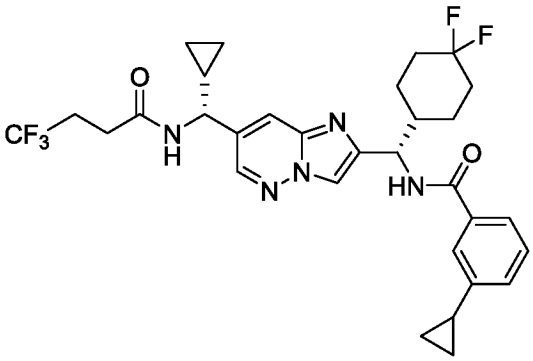


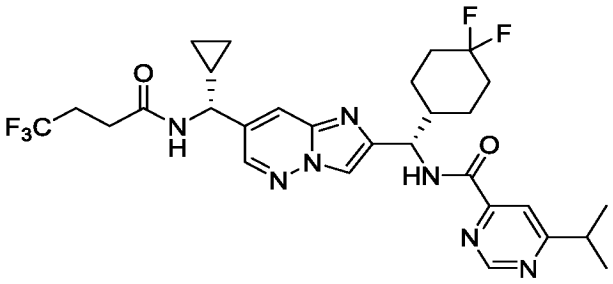


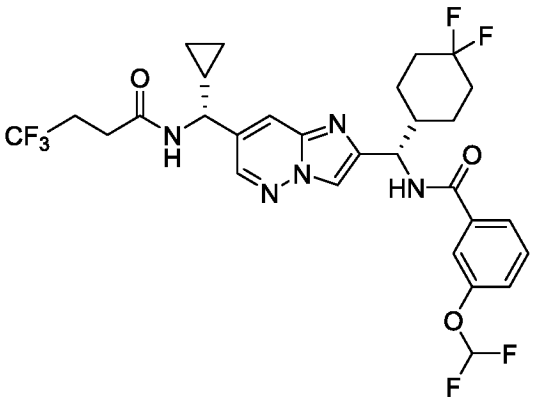


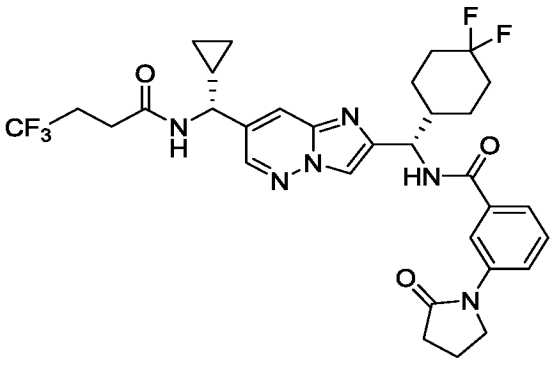


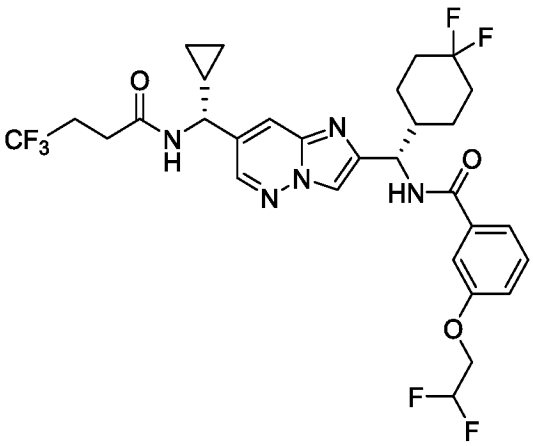


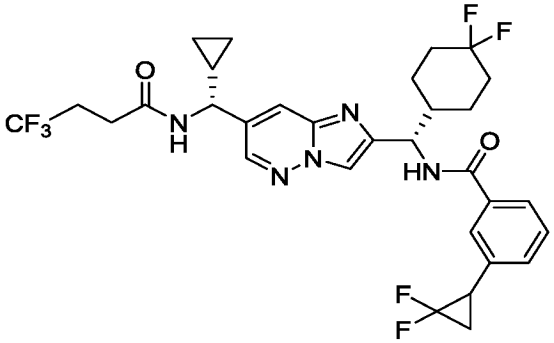


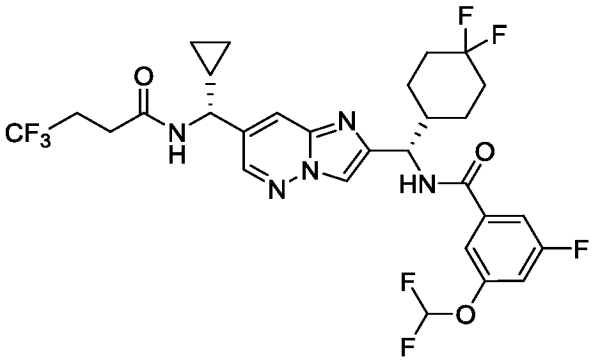


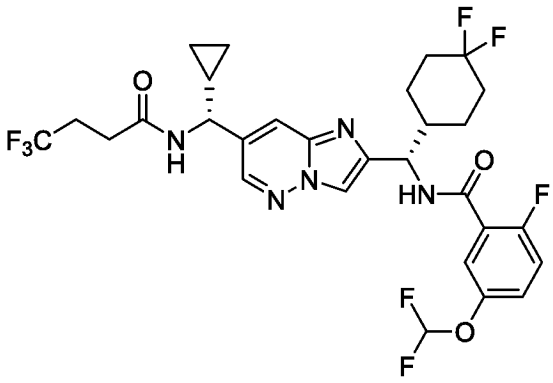


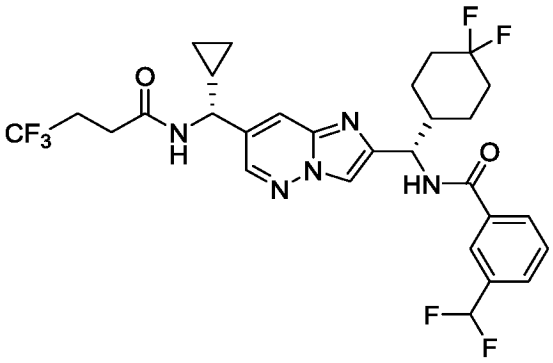


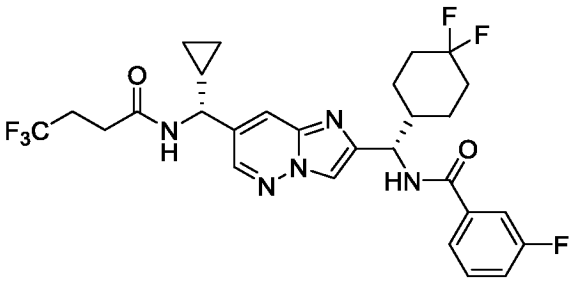


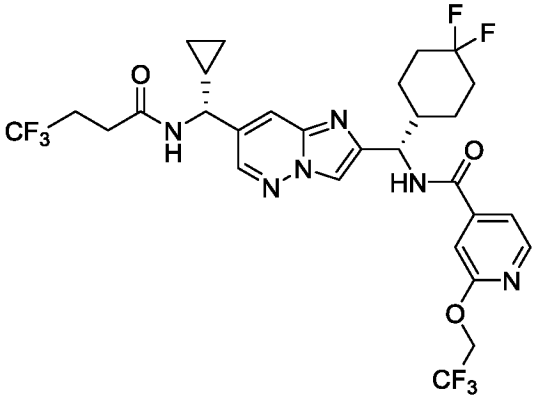


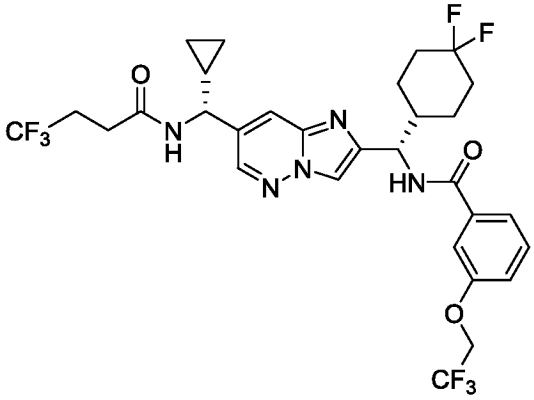


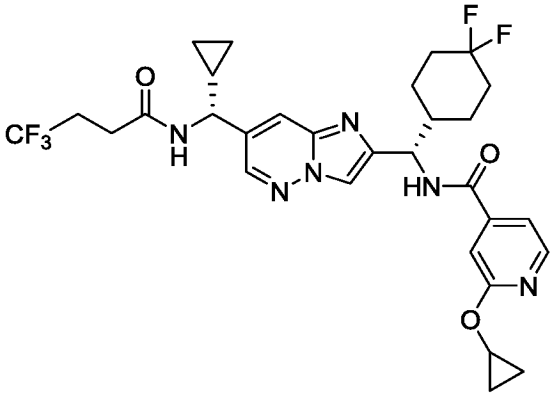












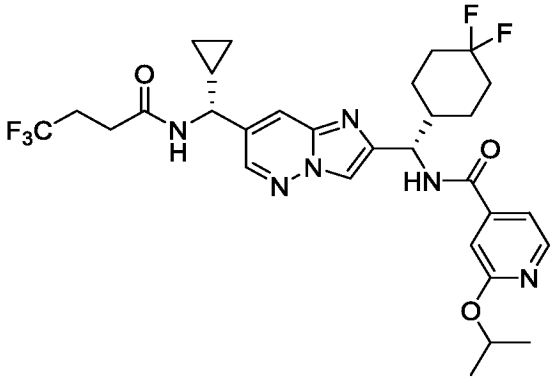
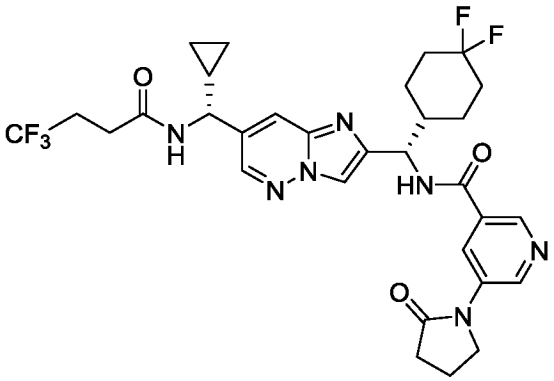
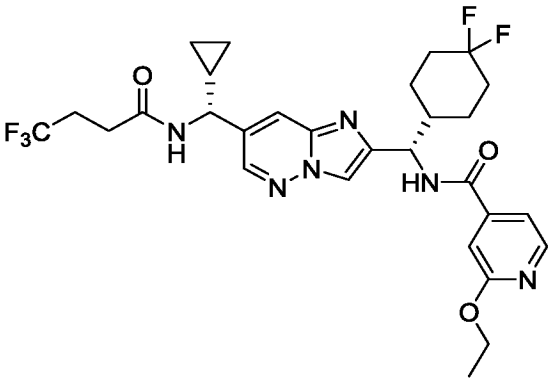
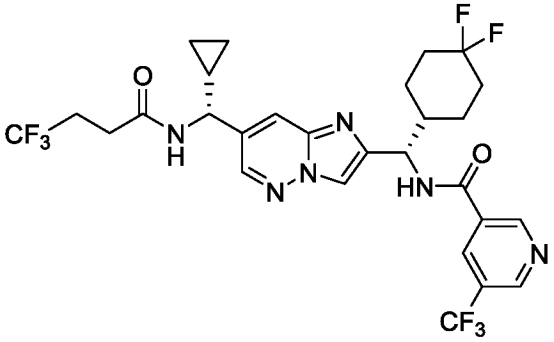
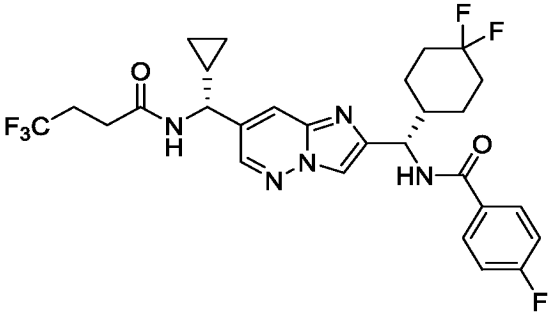


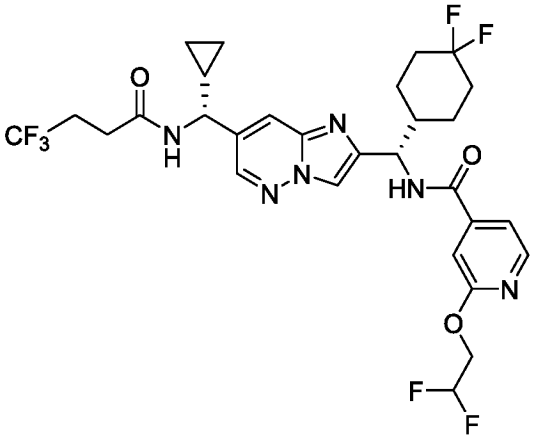
Таблица 1H

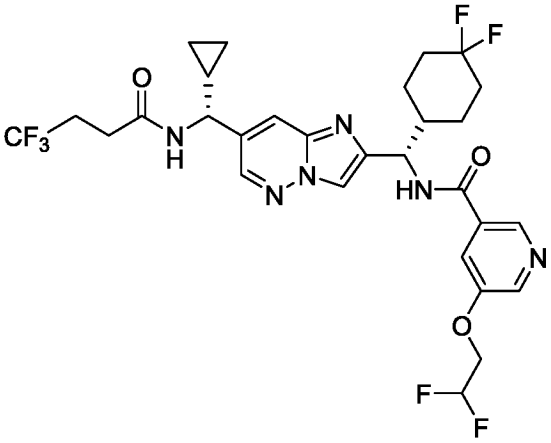


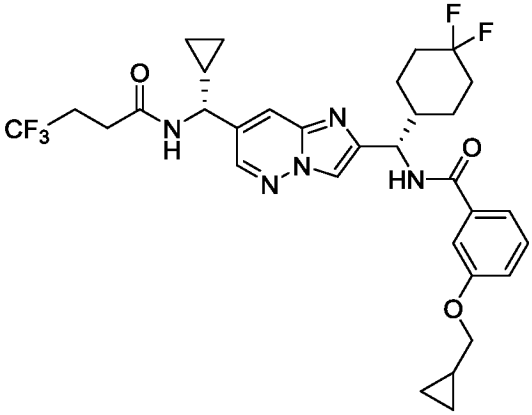


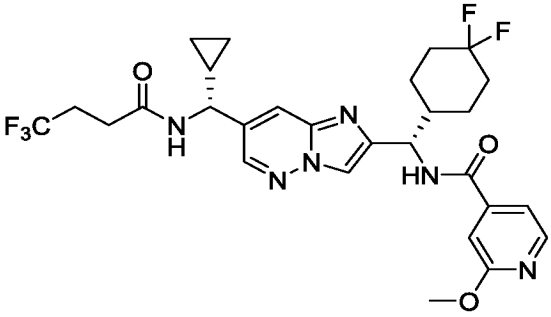


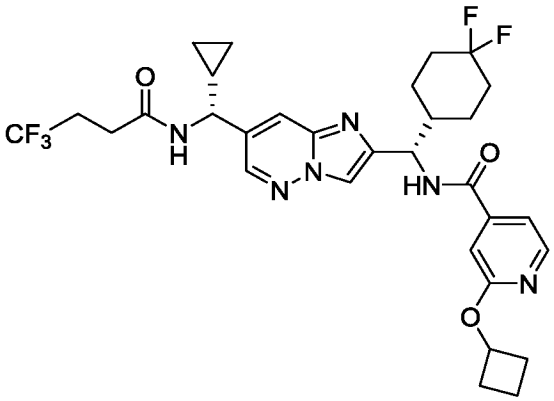


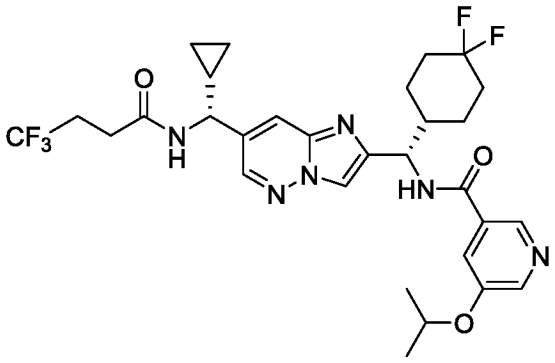


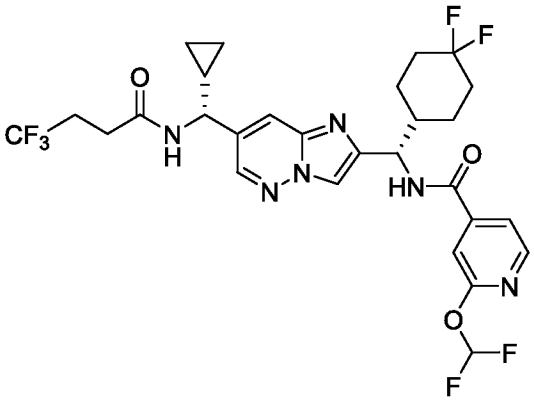


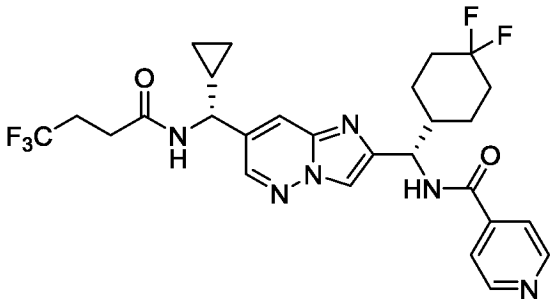


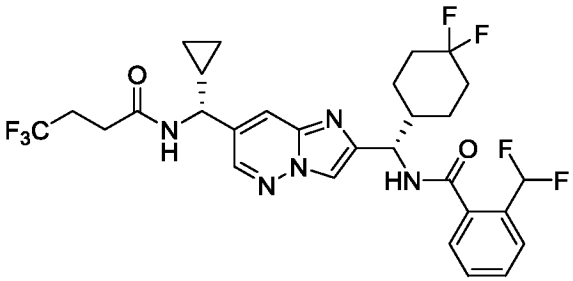


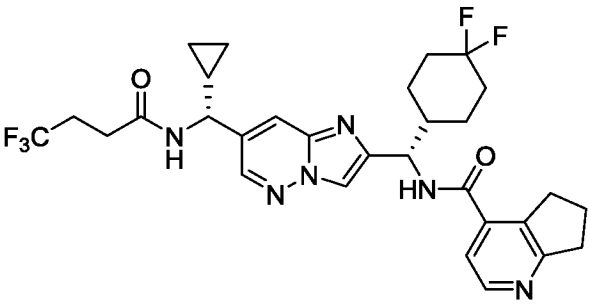


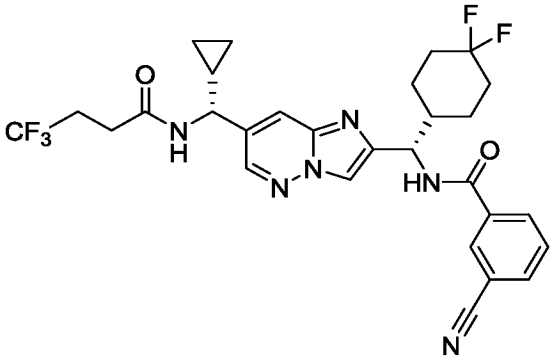


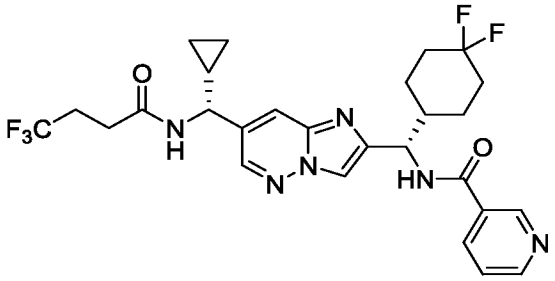


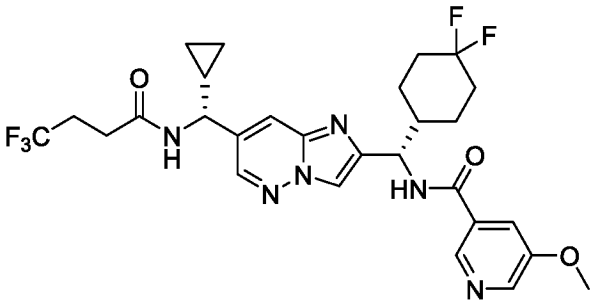


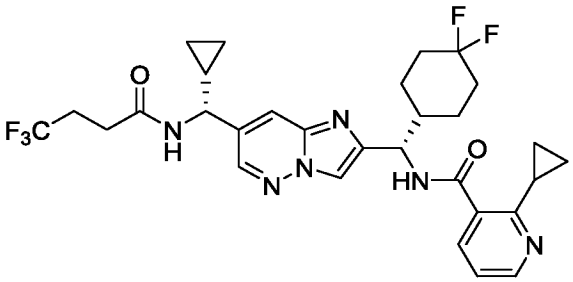


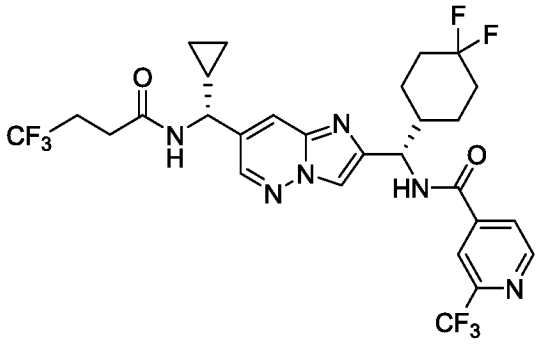


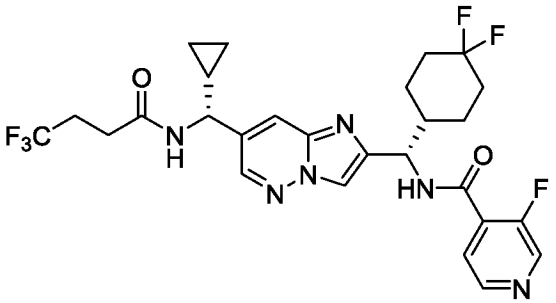


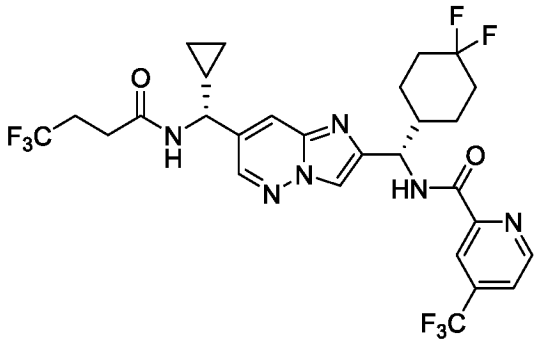


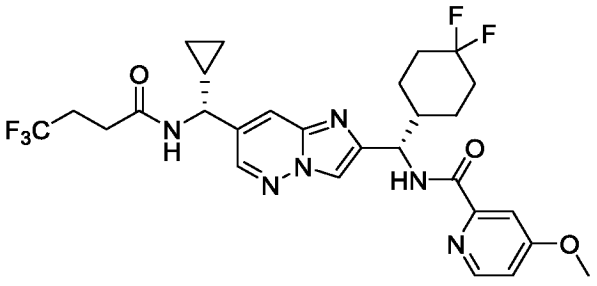


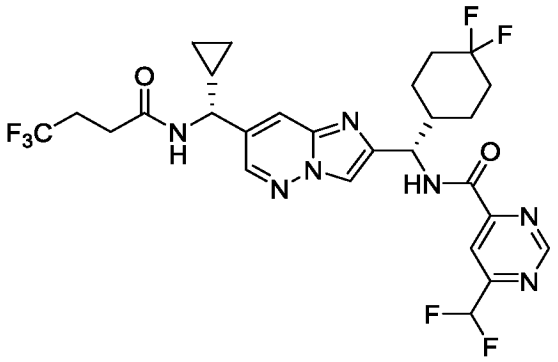


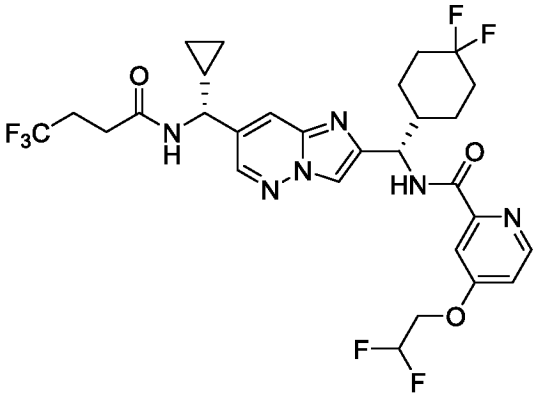












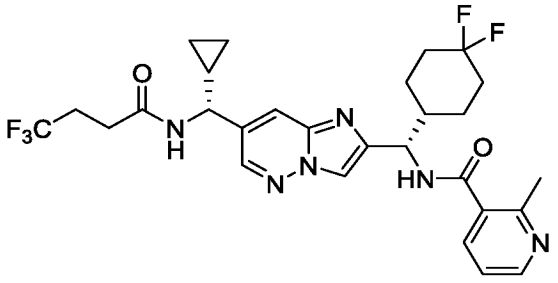
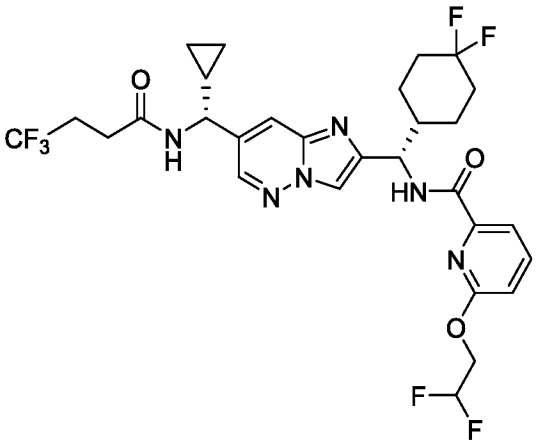
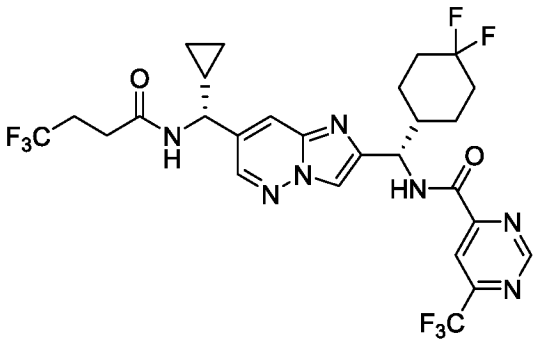
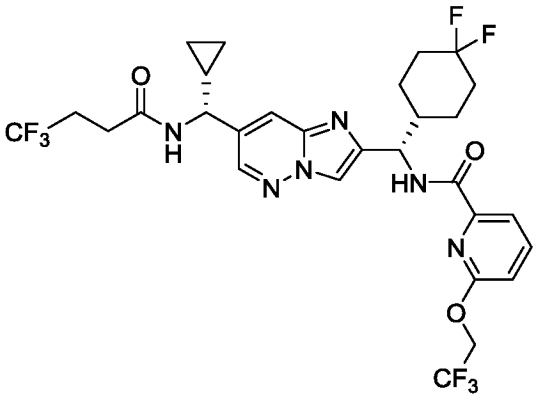
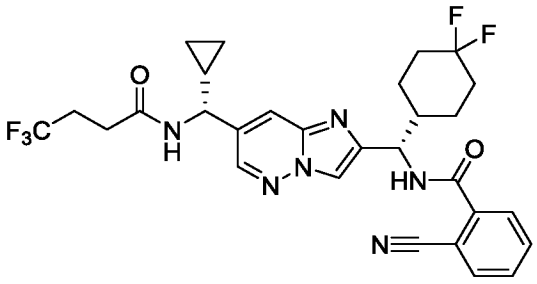


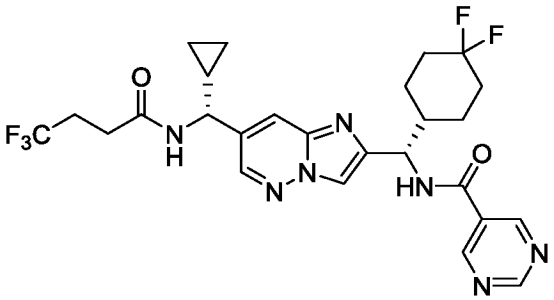
Таблица 1I

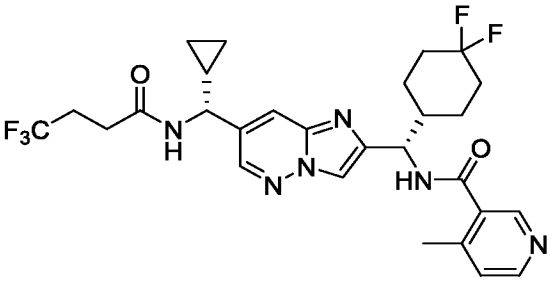


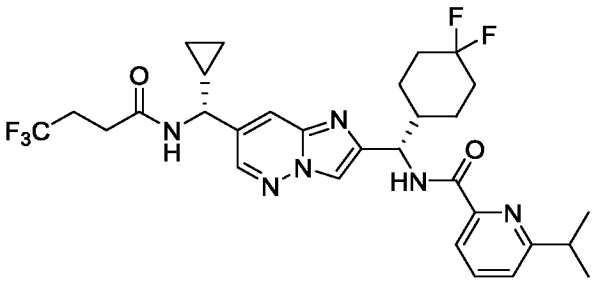


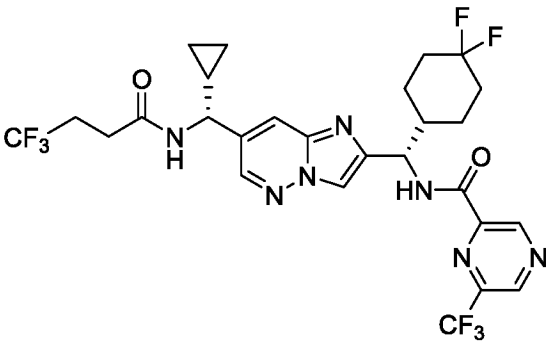


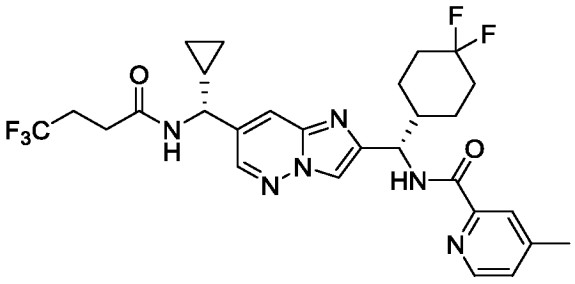


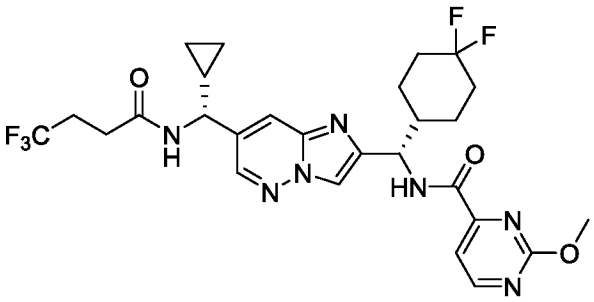


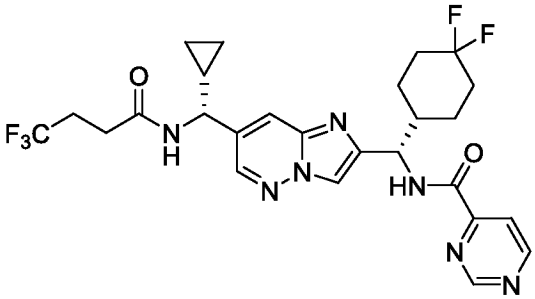


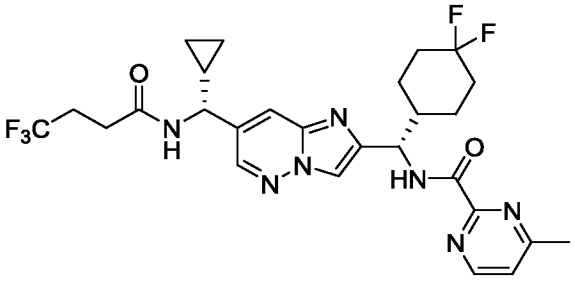


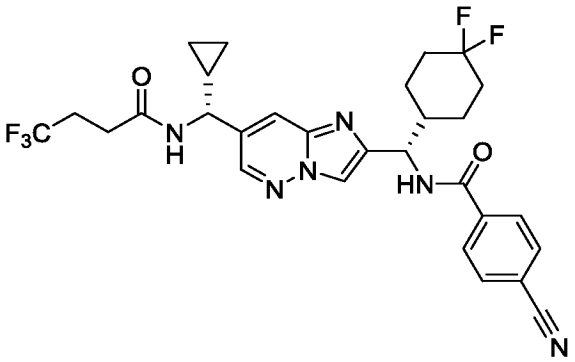


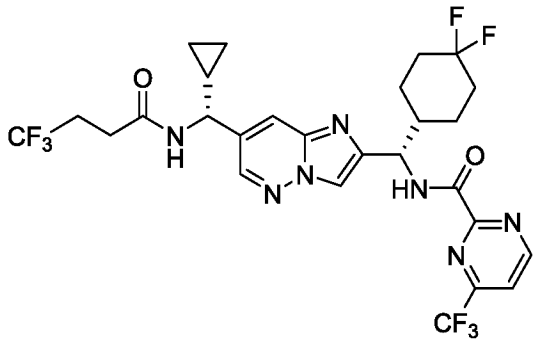


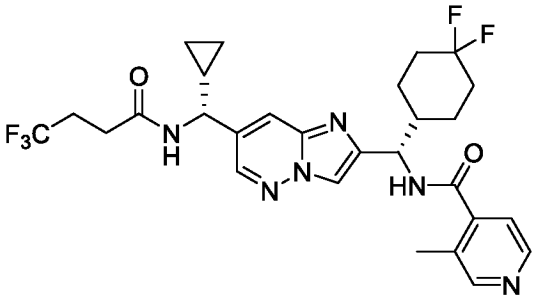


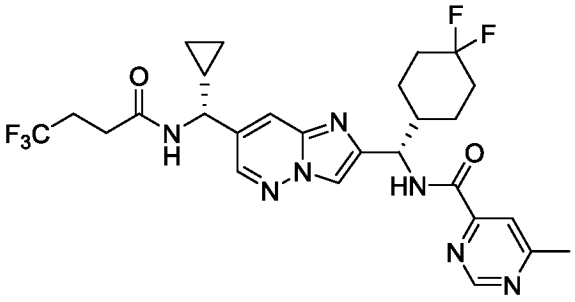


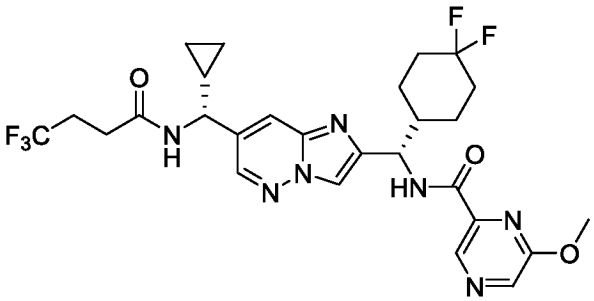


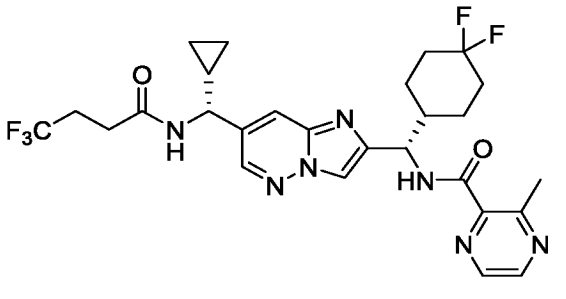


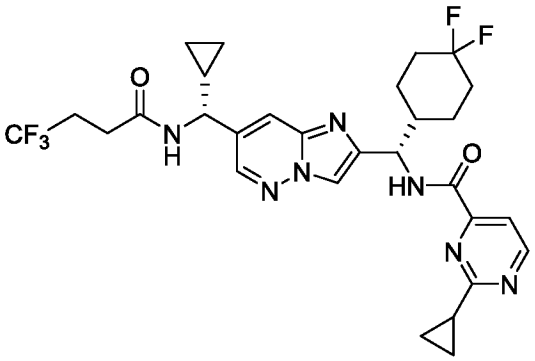


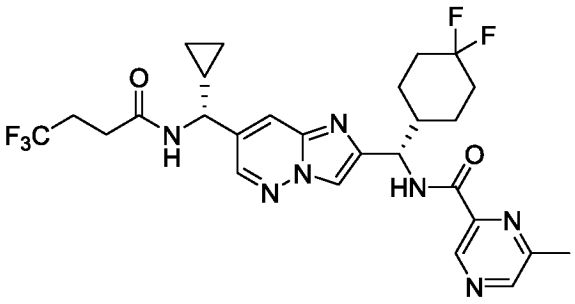


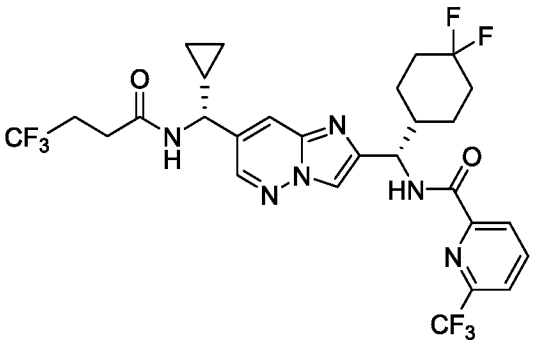


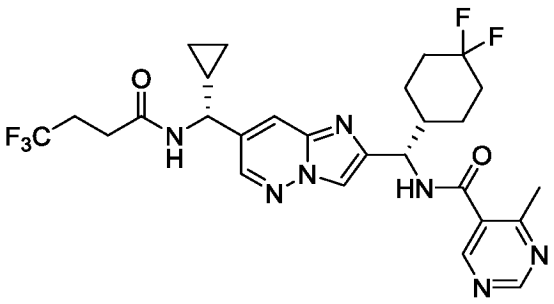


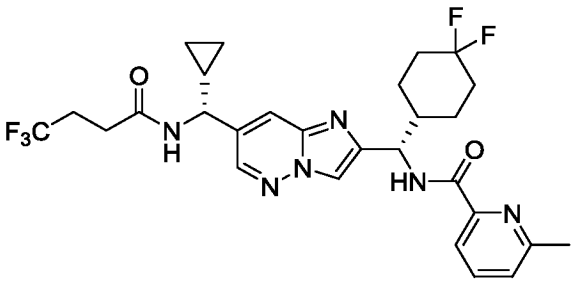


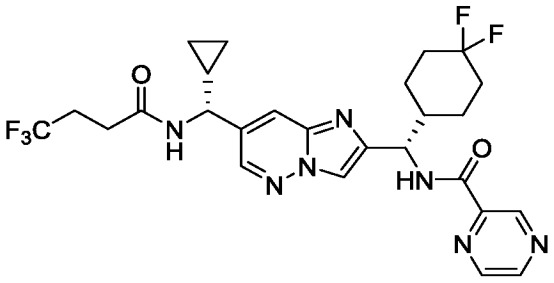












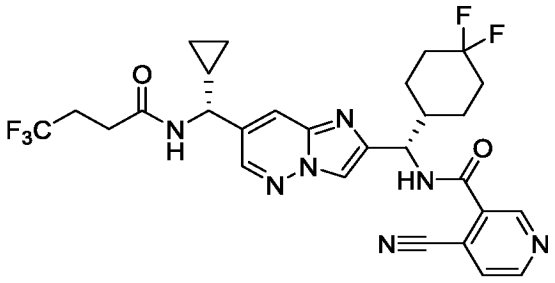
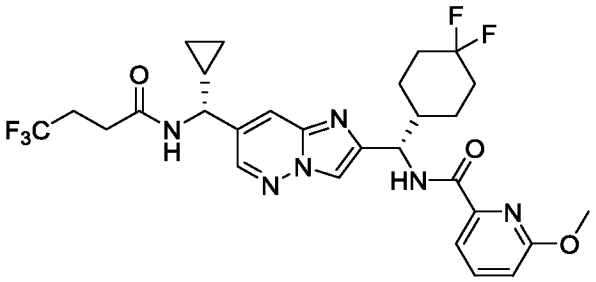
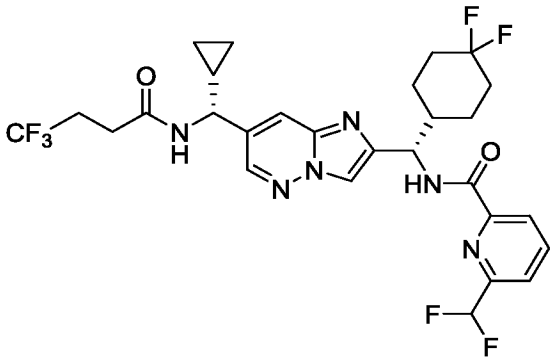
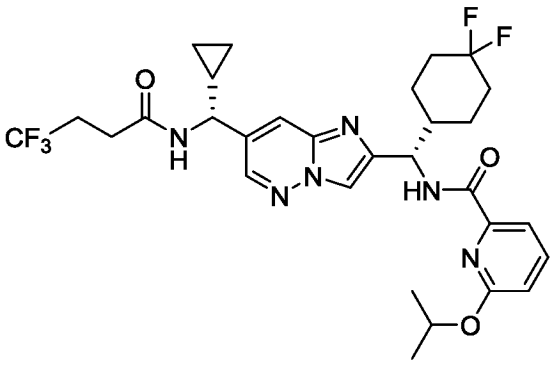
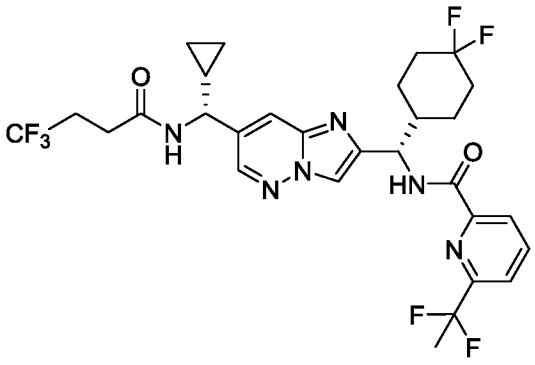


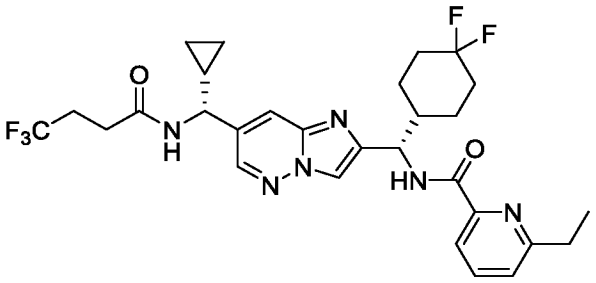
Таблица 1J

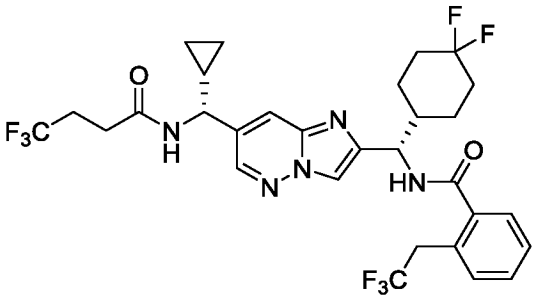


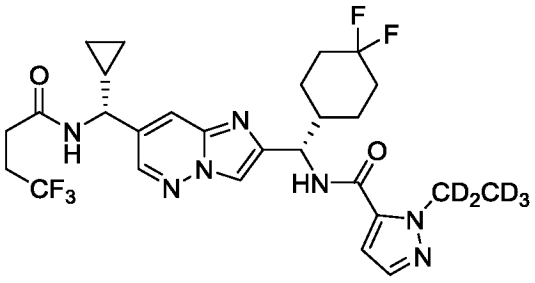


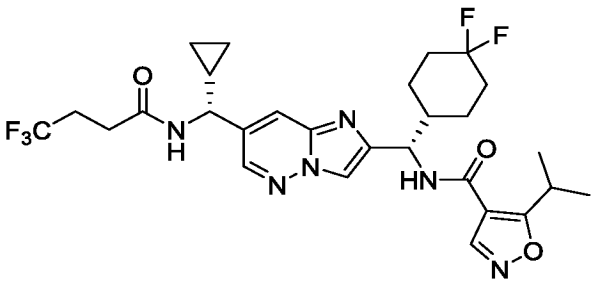


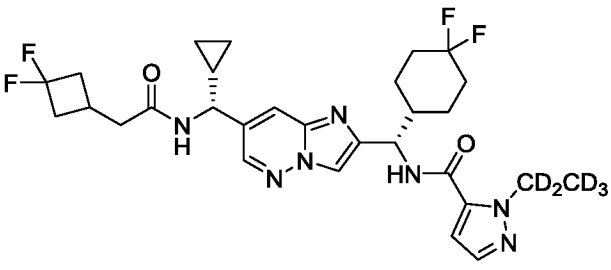








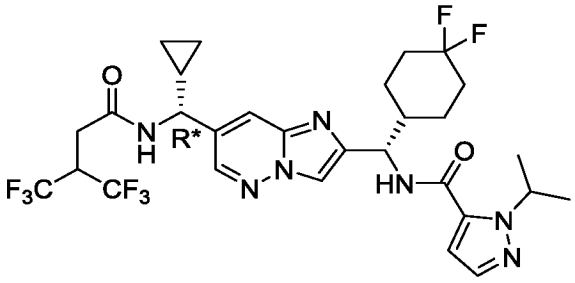
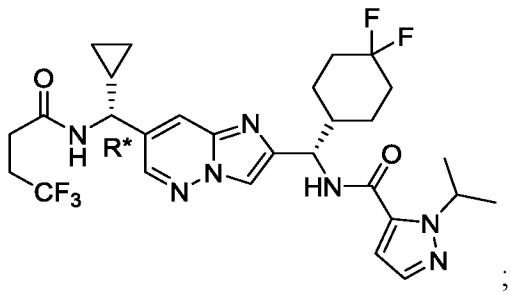
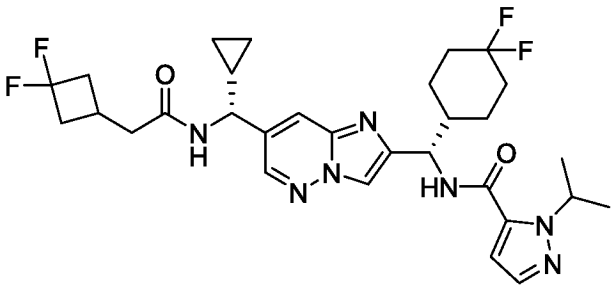
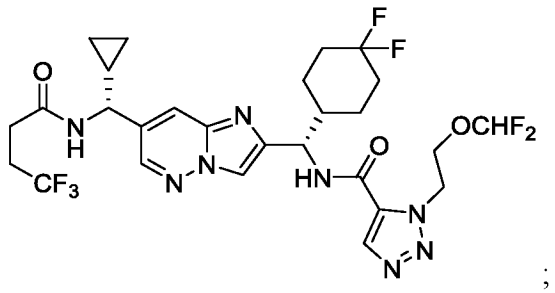
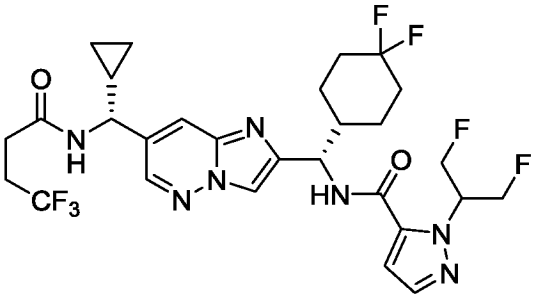
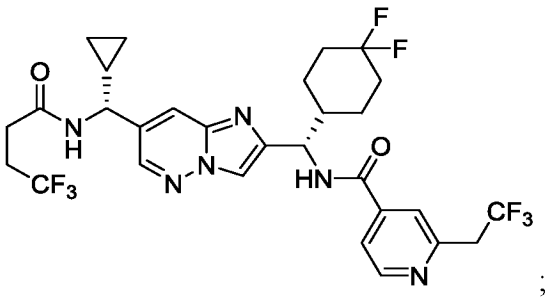
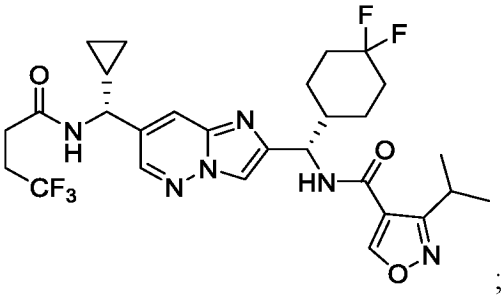
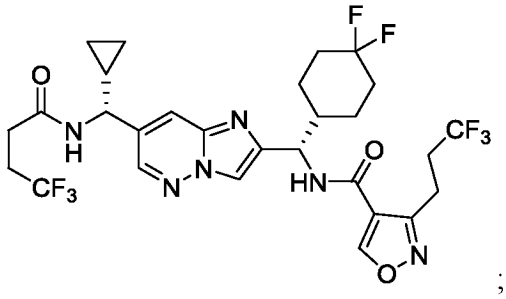


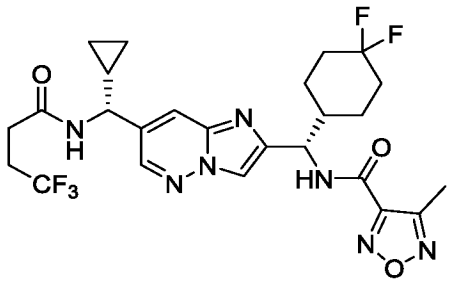
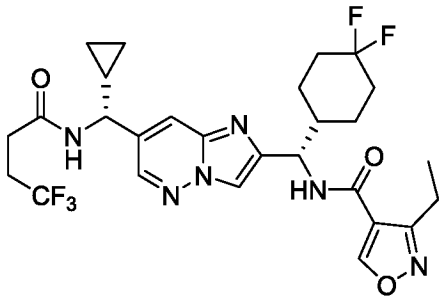


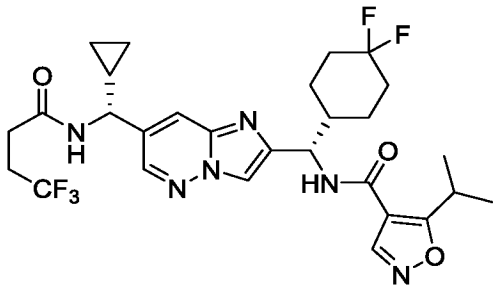
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I’ или его фармацевтически приемлемая соль,

выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице 1A, таблице 1B, таблице 1C, таблице 1D, таблице 1E, таблице 1F, таблице 1G, таблице 1H, таблице 1I и таблице 1J.

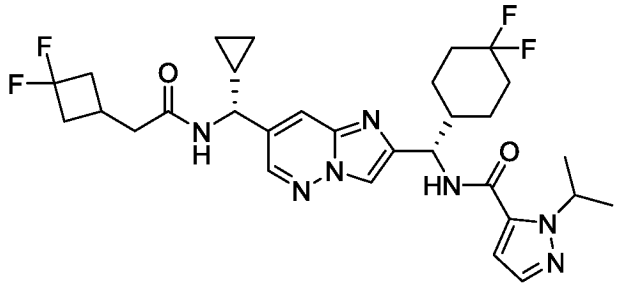
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:


;

;

;

;

;

;

;

;

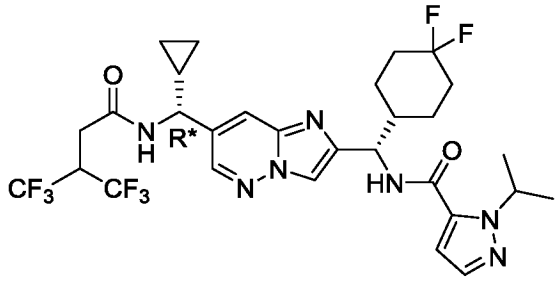

;

; и


.

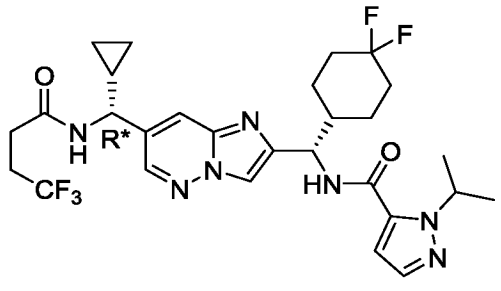
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой


, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой

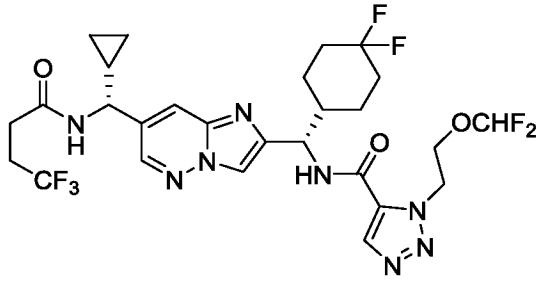

, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



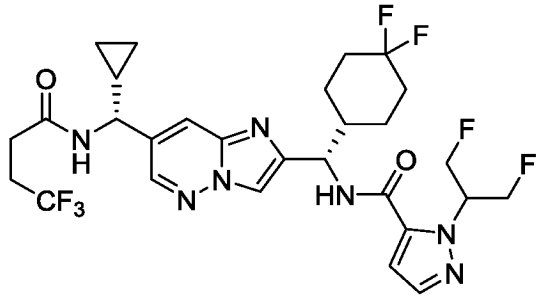
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



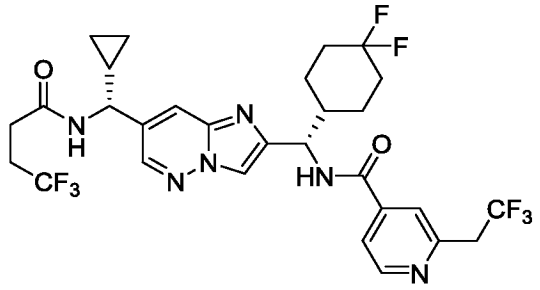
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



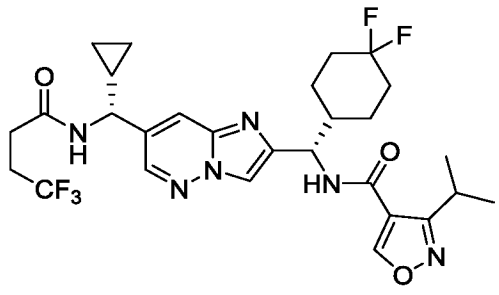
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



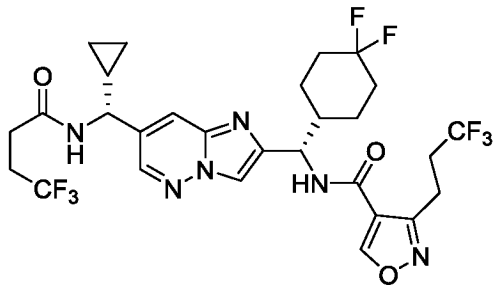
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



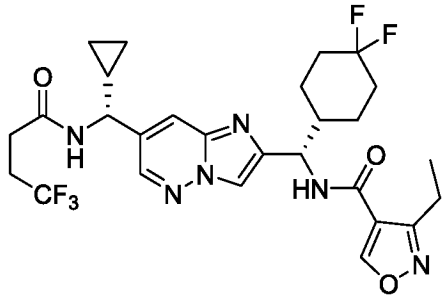
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



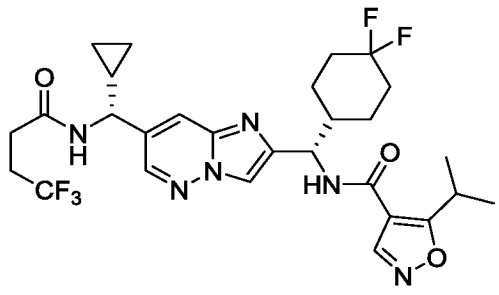
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



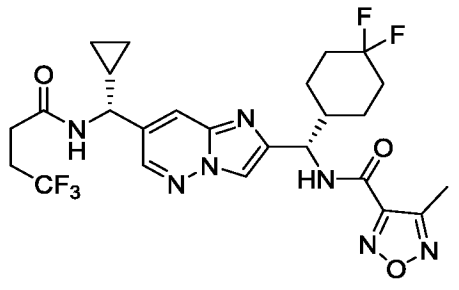
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, представлено соединение формулы **I**, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

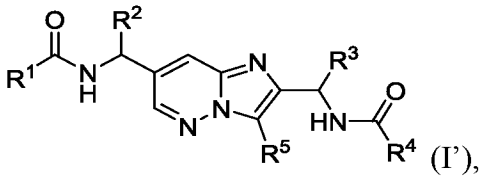
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения (например, таблетки или капсулы).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого носителя.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕН СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ СМЕШИВАНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ **I** ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ СОЛИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОГО НОСИТЕЛЯ.

В настоящей заявке также раскрыты соединения формулы **I'**. Все соединения формулы **I** представляют собой соединения формулы **I'**. Некоторые соединения формулы **I** представляют собой соединения формулы **I'**.

Соответственно, в настоящем документе раскрыто соединение формулы **I'**:



(I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил или 6-членный гетероцикл, имеющий 1–2 атомов кислорода; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a}; и где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

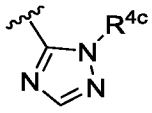
R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

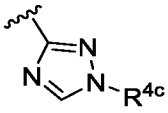
альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

причем:

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пиперидинил и пирролидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^{1a} и R^{1b} независимо друг от друга представляют собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -$C_{(1-2)}$алкил, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил или 6-членный гетероцикл, имеющий 1–2 атомов кислорода; где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^3 представляет собой -$C_{(5-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, фенил или 5-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена и -$C_{(1-4)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}) или -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

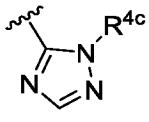
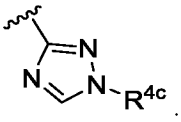
R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^{1a} и R^{1b} независимо друг от друга представляют собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -$C_{(1-2)}$алкил, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил; где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^3 представляет собой -$C_{(5-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, фенил или 5-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена и -$C_{(1-4)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены

одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}) или -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

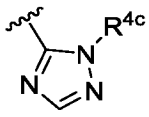
R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

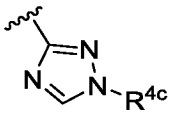
альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-CF_3, пирролидинил или пиперидинил;:

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещены или замещены -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил; где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4 представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил, спирооктанил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил; где $C_{(3-4)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена и -$C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним или тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

причем пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

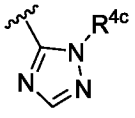
каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и гетероциклическая группа не замещены или замещены от одной-четырьмя группами R^{4d};

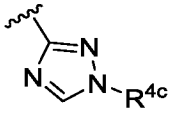
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

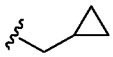
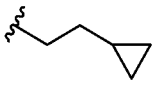
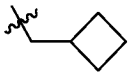
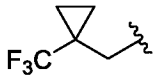
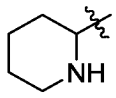
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



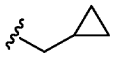
или


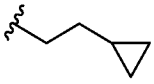
.

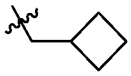
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

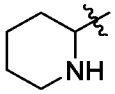
R^1 представляет собой -$C_{(3–5)}$ алкил,  ,  ,  ,  или  ;

где -$C_{(3-5)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

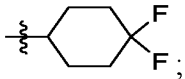
где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где  не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из фтора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил не замещен или замещен $C_{(1-3)}$алкилом, причем $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил или 1,2,5-тиадиазолил замещены или не замещены одной или двумя группами R^{4c};

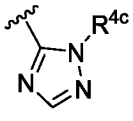
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

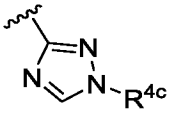
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

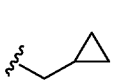
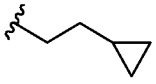
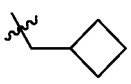
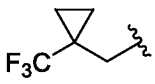
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

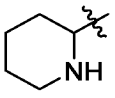


или


.

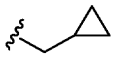
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

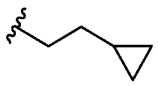
R^1 представляет собой -$C_{(3-5)}$ алкил,  ,  ,  , 

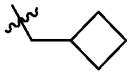
или 

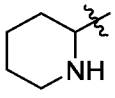
;

где -$C_{(3-5)}$алкил замещен одной-шестью группами R^{1a};

где  не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

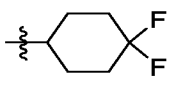
где  замещен двумя атомами фтора; и

где 

замещен -CF_3;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN;

R^3 представляет собой циклогексил или 

;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора и $C_{(1)}$алкила, который не замещен или замещен тремя атомами фтора;

причем фенил не замещен или замещен -хлором или -$C_{(1-2)}$алкилом;

где 1,2,3-тиадиазолил и 1,2,5-тиадиазолил замещены $C_{(2-3)}$алкилом;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил и имидазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

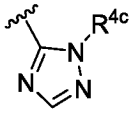
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

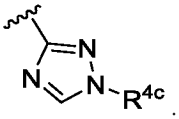
каждая R^{4d} независимо представляет собой $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


.

Все варианты осуществления, описанные выше в настоящем документе в отношении соединений формулы **I** включены в настоящий документ путем ссылки в отношении соединений формулы **I'**. Соответственно, любые определения переменных R^1, R^2, R^3, R^4 и/или R^5которые применимы к формуле **I**, также применимы к формуле **I'**. Некоторые варианты осуществления соединения формулы **I'** также представлены ниже.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ **I'** ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ, ГДЕ:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c}.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ I' ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ, ГДЕ:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -CH_2-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c}.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ I' ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ, ГДЕ:

R^1 представляет собой $C_{(3-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-четырьмя группами R^{1b}; и

где пирролидинил и пиперидинил замещен одной группой R^{1c};

каждая R^{1a} независимо представляет фтор, -CN,–OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1b} независимо представляет собой фтор;

R^{1c} представляет собой –$C_{(1-4)}$алкил, замещенный от одного до трех атомов фтора.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ I' ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ, ГДЕ:

R^1 представляет собой –$C_{(3-6)}$алкил, -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или -$C_{(1-2)}$алкил-циклопропил-CF_3;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

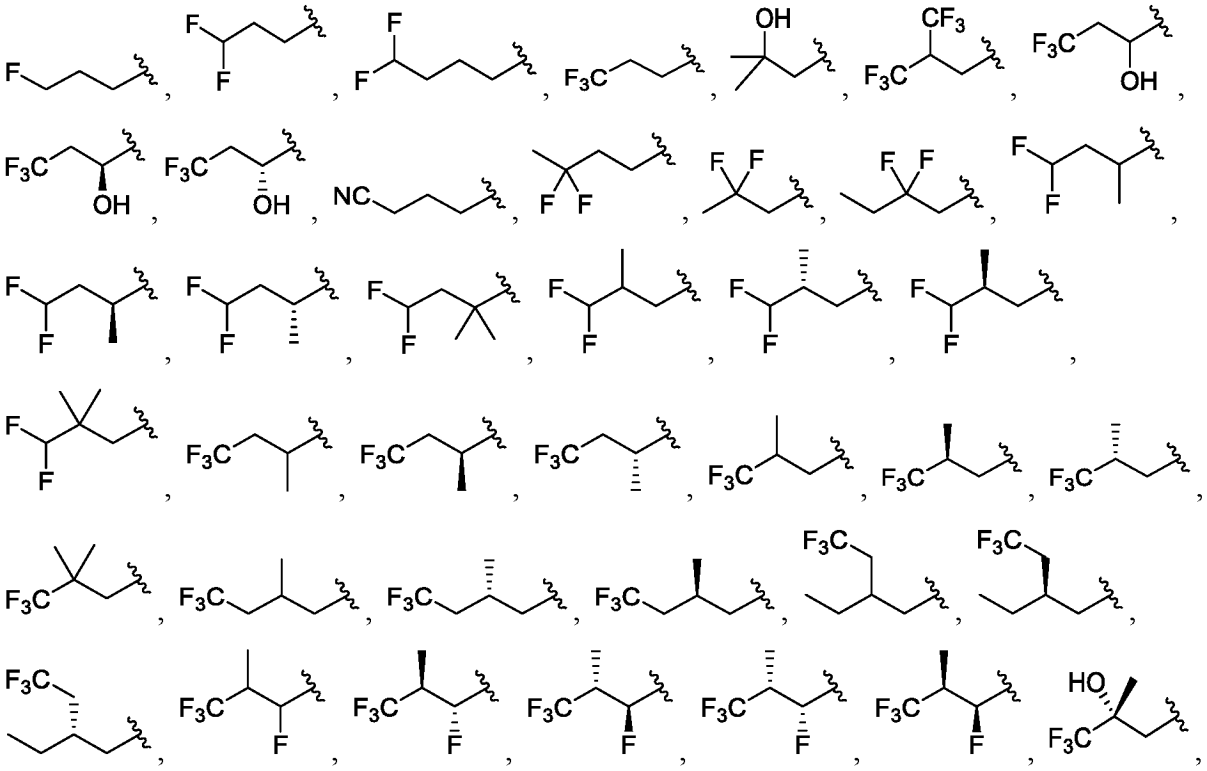
где -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{1b};

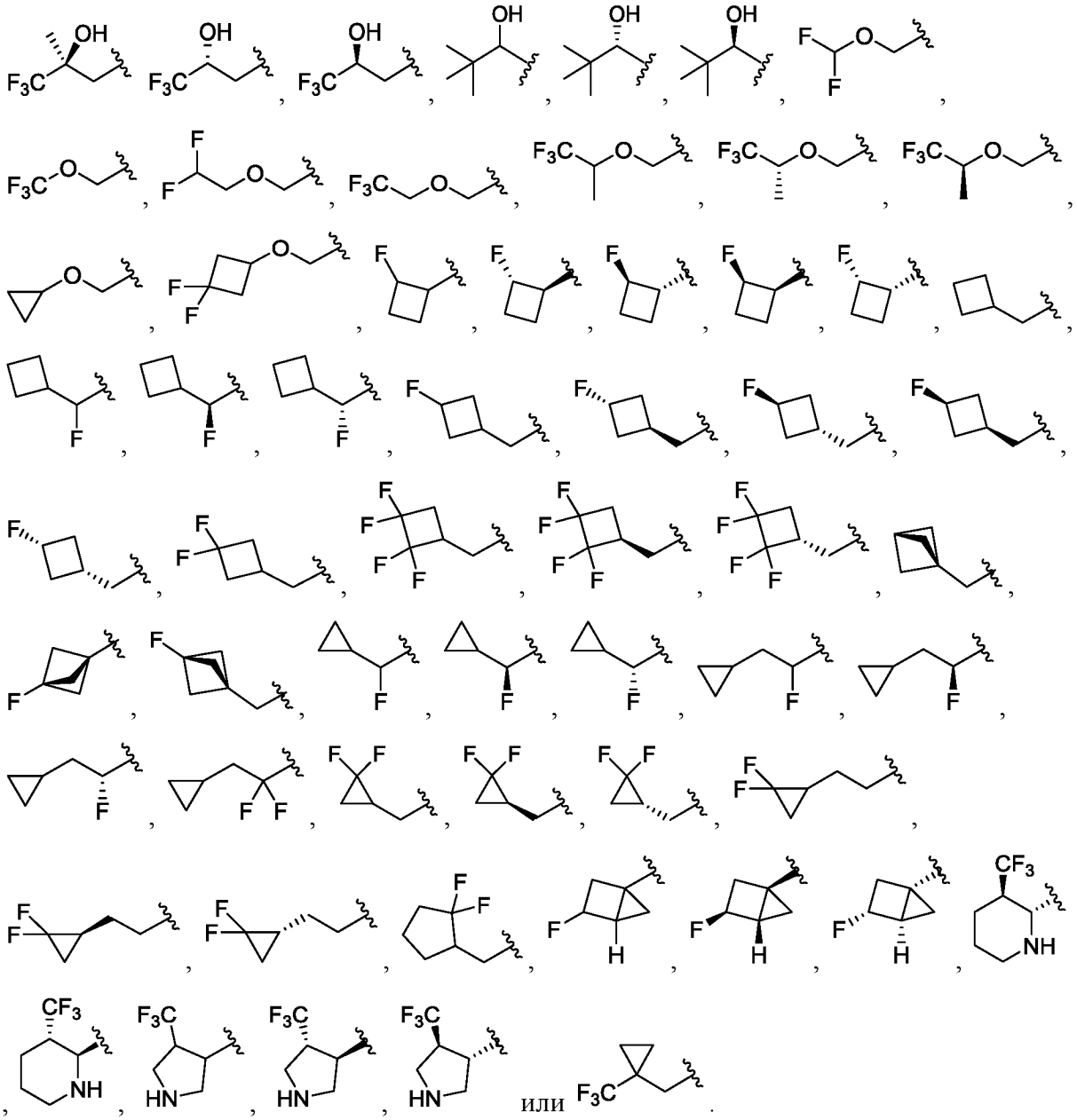
каждая R^{1a} независимо представляет собой фтор;

каждая R^{1b} независимо представляет собой фтор.

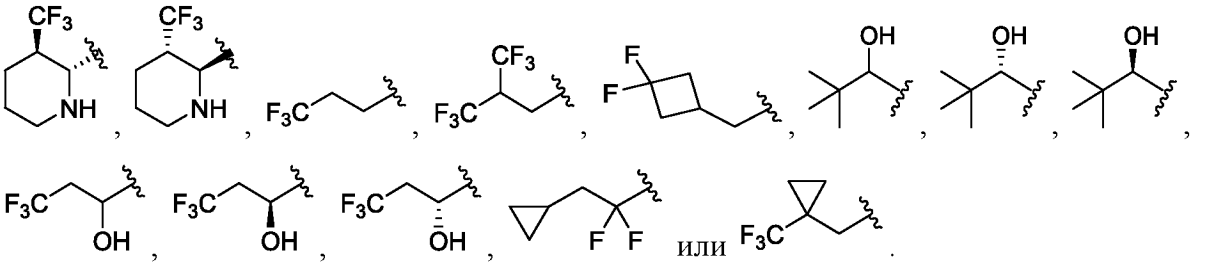
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1B}, где каждая R^{1B} независимо представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1B}, где каждая R^{1B} независимо представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:

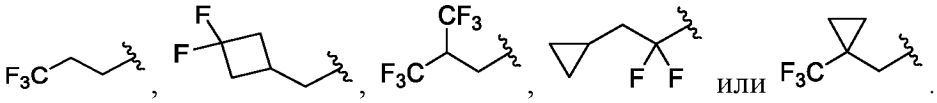




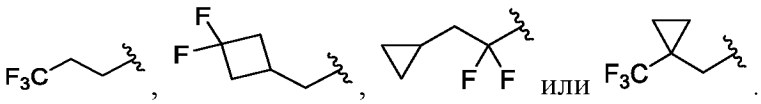
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



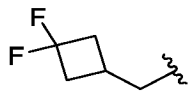
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



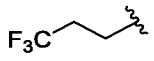
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



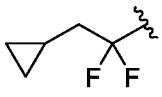
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



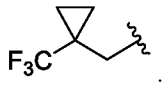
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



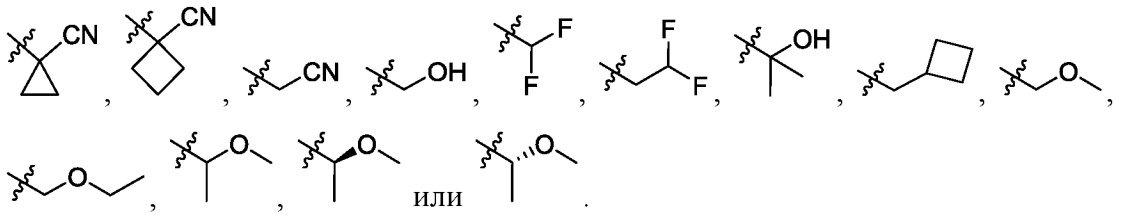
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, циклопропил, циклобутил, -$C_{(1-3)}$алкил или тетрагидропиран,

где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN;

где -$C_{(1-3)}$алкил замещен одной-тремя группами R^{2A}; и

где каждая R^{2a} независимо представляет собой фтор, -$C_{(3-4)}$циклоалкил, -CN, -OH или -$OC_{(1-3)}$алкил.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, этил, изопропил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, тетрагидропиранил,



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил, циклобутил или тетрагидропиран; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN.

В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

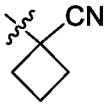
R^2 представляет собой циклопропил или циклобутил, где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет незамещенный циклопропил. в некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой замещенный -CN. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой:



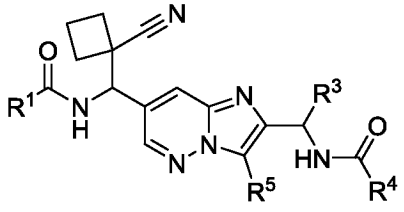
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный циклобутил. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циклобутил, замещенный -CN. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой:



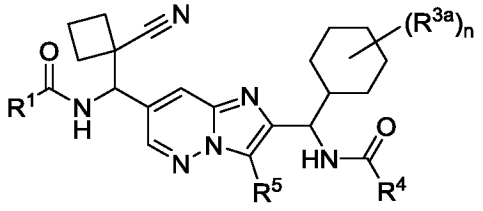
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'a:



(I'a).

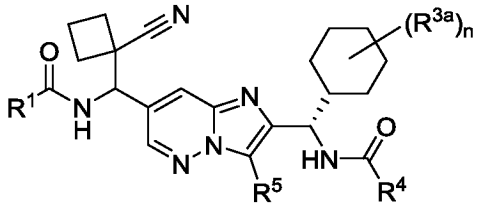
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b:



(I'b),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой фтор и n равно 2.

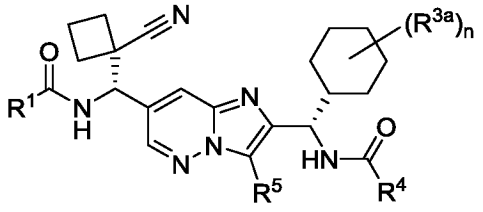
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b-1:



(I'b-1),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

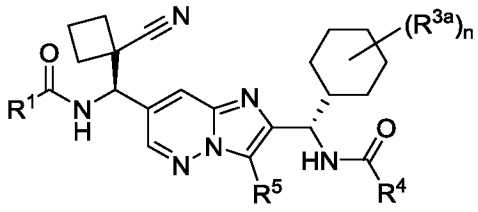
В НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, РАСКРЫТЫХ В НАСТОЯЩЕМ ДОКУМЕНТЕ, ПРЕДСТАВЛЕНО СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b-2a:



(I'b-2a),

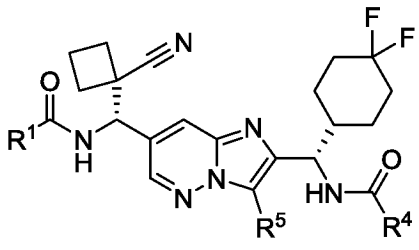
где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b-2b:

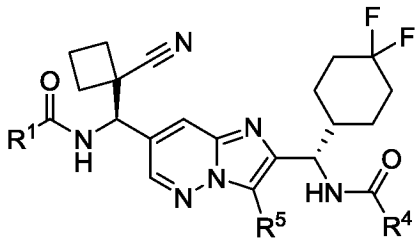

(I'b-2b),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

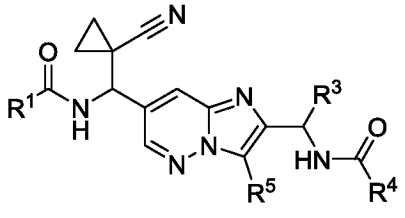
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b-3a:


(I'b-3a).

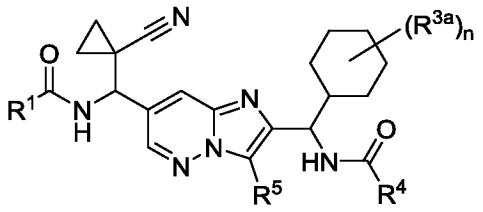
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'b-3b:


(I'b-3b).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'c:


(I'c).

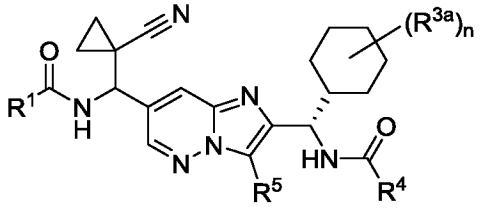
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd:



(I'd),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой фтор и n равно 2.

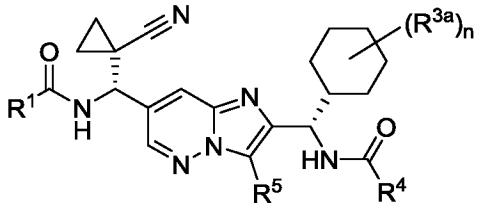
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd-1:



(I'd-1),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

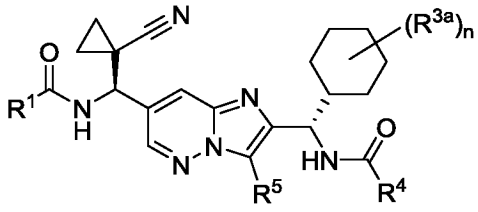
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd-2a:



(I'd-2a),

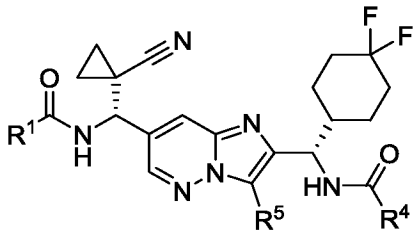
где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd-2b:

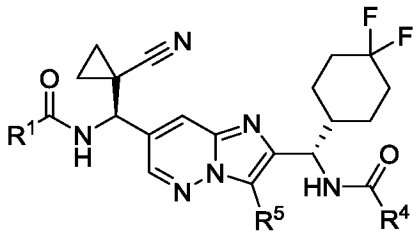

(I'd-2b),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd-3a:

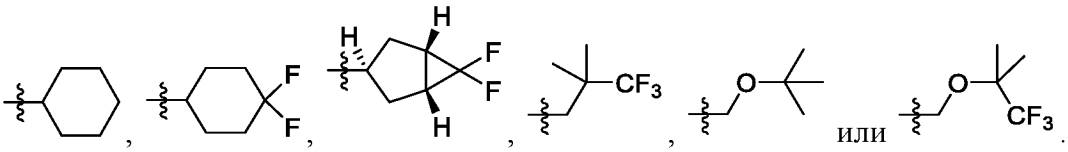

(I'd-3a).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'd-3b:

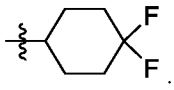

(I'd-3b).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -CH_2-O-$C_{(1-3)}$алкил, где $C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -CH_2-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещены или замещены одной-тремя группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 и -CF_3.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой:

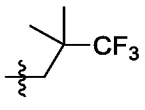


В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой 

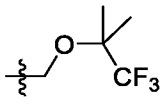
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой 

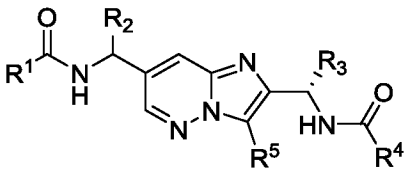
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой 

.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'e:



(I'e).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}; и

каждая R^{4a} независимо выбрана из фтора и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

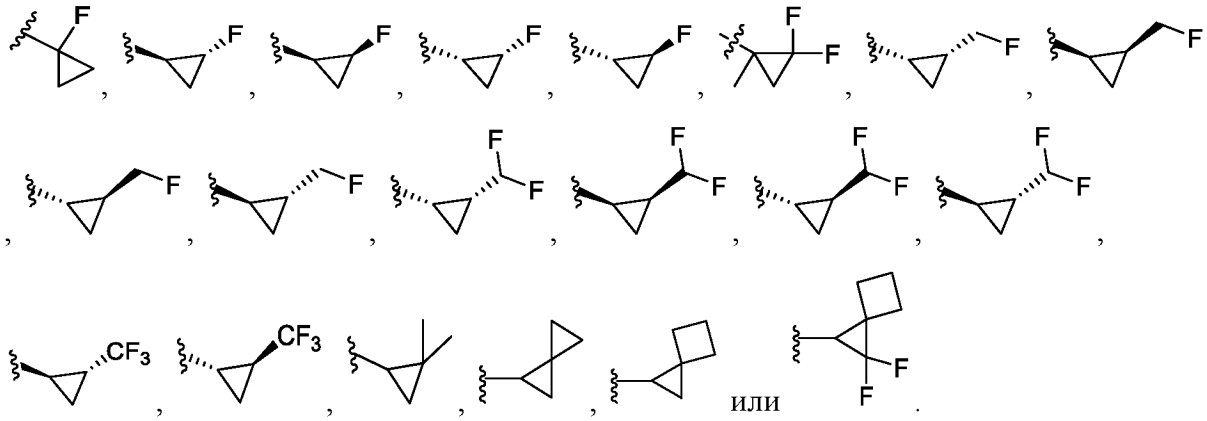
R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}; и

каждая R^{4a} независимо выбрана из фтора, CH_3, CH_2F, CF_2H и CF_3;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, циклобутила или циклопентила.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой:



или

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые замещены одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$, -$C_{(0-2)}$алкил-$N(C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$ циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора; и

R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора;

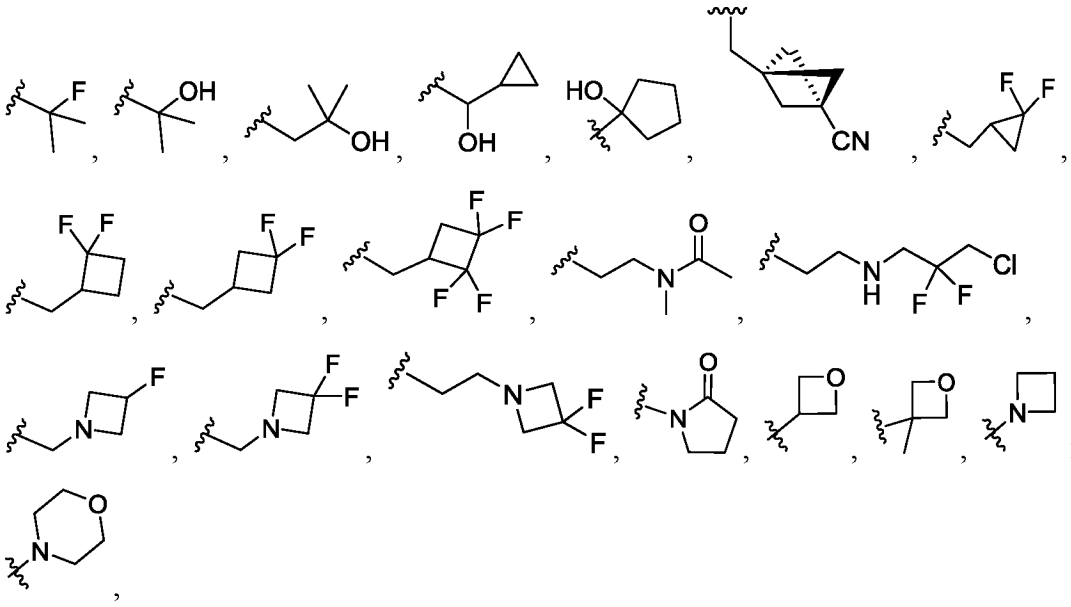
где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой 1*H*-1,2,4-триазолил и

когда R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, гетероарил не замещен в пара-положении.

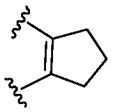
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждая R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, -NH_2, $N(CH_3)_2$, метил, этил, изопропил, -CD_3, -CD_2CD_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, $CH(CH_3)OH$, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH(CH_3)CHF_2$, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CH_2CF_2CH_3$, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCF_3$, -CH_2OCHF_2, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CH_2F, -OCH_2CF_3, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -CH_2-циклопропил, -O-циклопропил, -O-циклобутил,



или

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием группы:

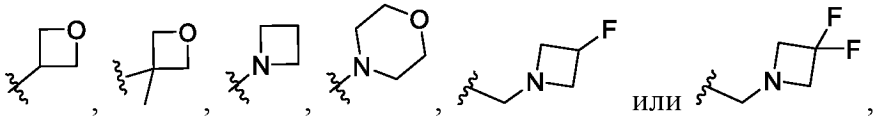


.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой оксазолил, изоксазолил или оксадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},

где каждая R^{4c} независимо представляет собой -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-5)}$циклоалкил, $-OC_{(3-4)}$циклоалкил, $-C_{(1-3)}$алкил, $-OC_{(1-3)}$алкил,



или

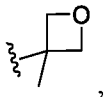
где $-C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-5)}$циклоалкил, $-C_{(1-3)}$алкил и $-OC_{(1-3)}$алкильные группы не замещены или замещены одной-тремя группами, выбранными из -OH, $–OCH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_3$ и фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой оксазолил, изоксазолил или оксадиазолил (например, 1,2,5-оксадиазолил), который не замещен одной или двумя группами R^{4c},

где каждая R^{4c} независимо представляет собой циклопропил, -$C_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(1-3)}$алкил, при этом циклопропил, -$C_{(1-3)}$алкил и -$OC_{(1-3)}$алкильные группы не замещены или замещены одним–тремя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

изоксазолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CF_3, -CH_2CH_2F, -$CH_2CH_2CF_3$, -CH_2-OCH_3, циклопропил, циклопентил или

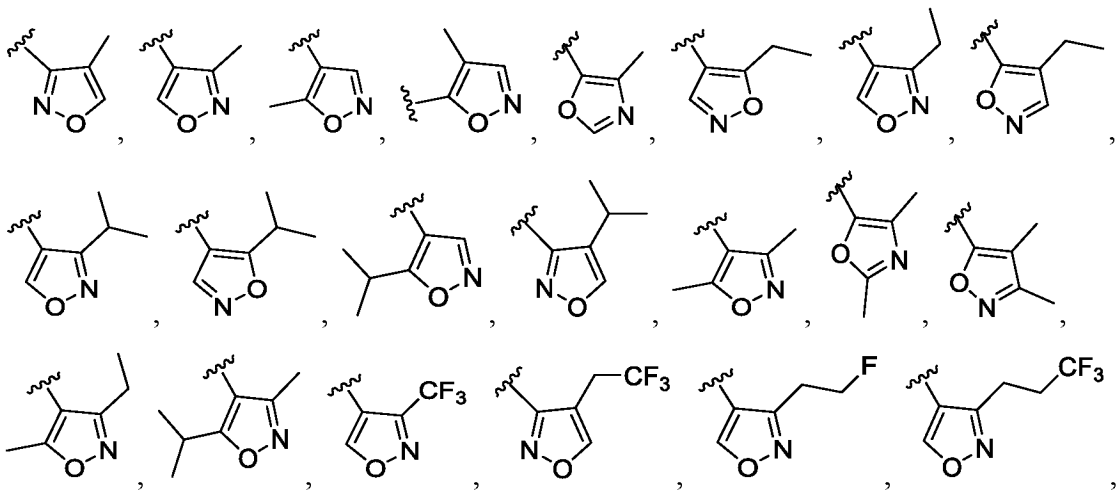

,

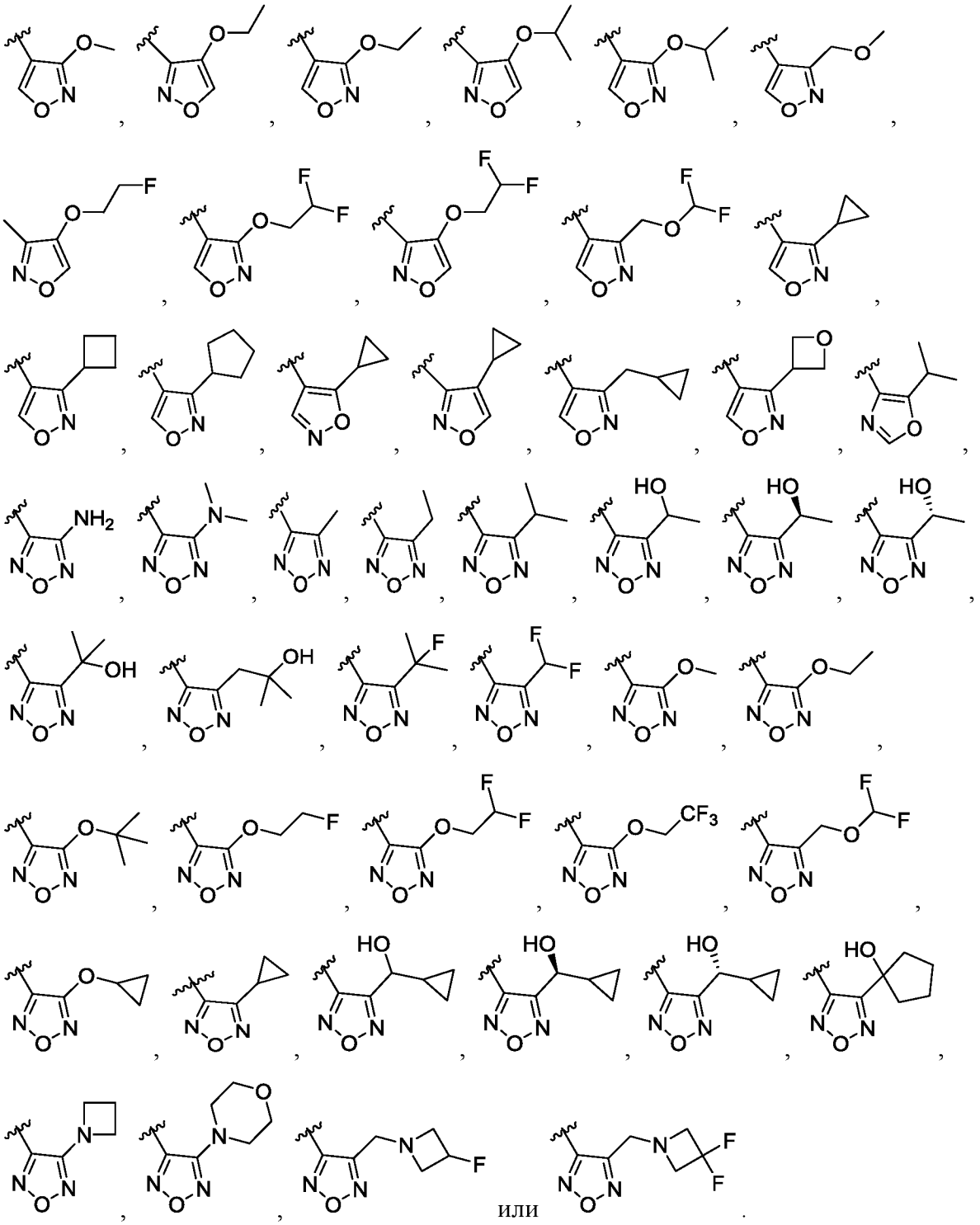
оксазолил, замещенный одним изопропилом, или

оксадиазолил, замещенный одним метилом, этилом, -OCH_2CHF_2 или циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 1,2,5-оксадиазолил, замещенный циклопропилом.

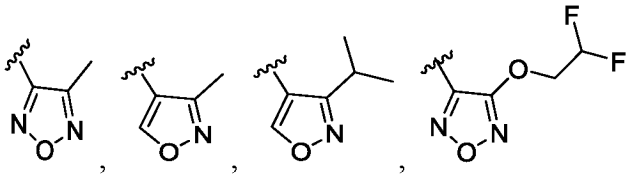
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

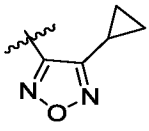




или .

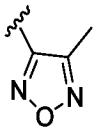
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



или 

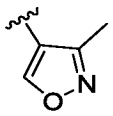
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



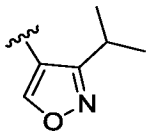
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



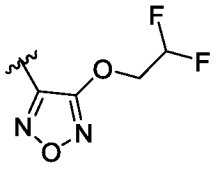
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



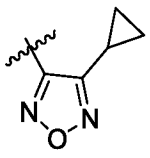
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



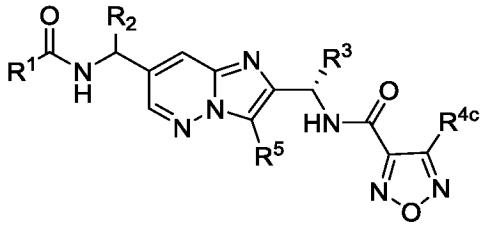
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



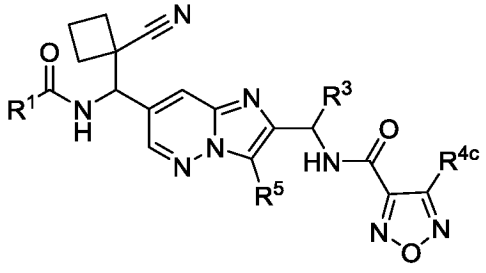
.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'f:



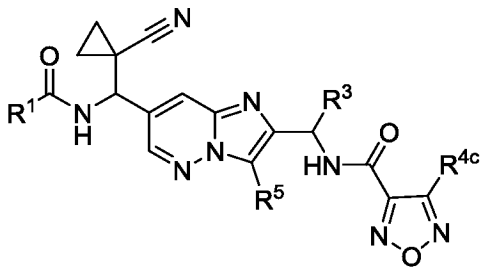
(I'f).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'g:



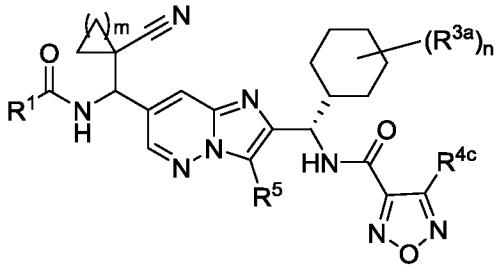
(I'g).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'h:



(I'h).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой соединение формулы I'i:



(I'i)

где R^{3a} представляет собой фтор, n равен 2 и m равен 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиразол или имидазол, который не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c},

где каждая R^{4c} независимо представляет собой фтор или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4представляет собой пиразолил или имидазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}, где каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(1-3)}$алкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

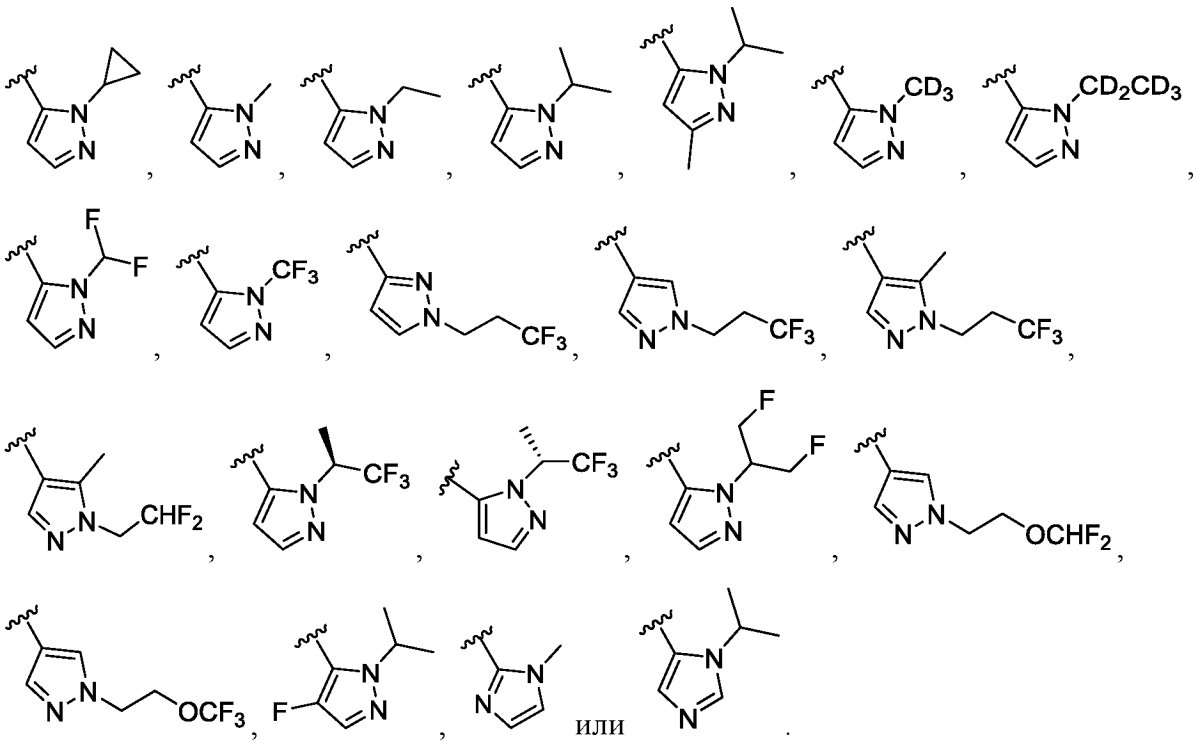
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

пиразолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CD_3, -CD_2CD_3, фтор, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, или -$CH_2CH_2OCF_3$, или

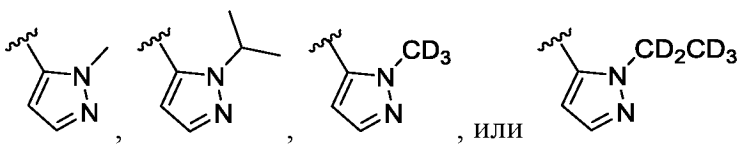
имидазолил, замещенный одним метилом или изопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, замещенный одним -$C_{(1-3)}$алкилом. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, замещенный изопропилом, -CD_3 или -CD_2CD_3.

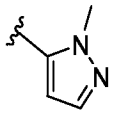
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



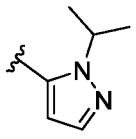
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



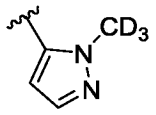
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой  .

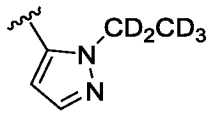
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

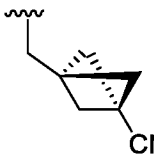
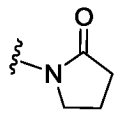
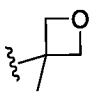
R^4 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой  .

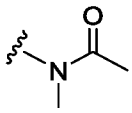
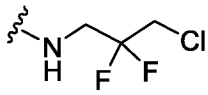
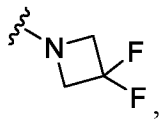
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c};

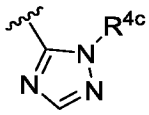
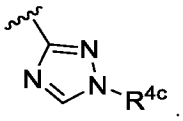
каждая R^{4c} независимо представляет собой $-C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил, $-C_{(1-4)}$алкил,  ,  или  ,

где $-C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и $-C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d}; и

каждая R^{4d} независимо представляет собой $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, фтор,

 ,  или  ,

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

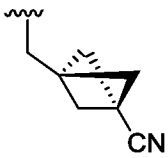
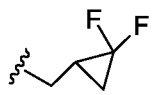
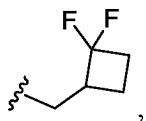
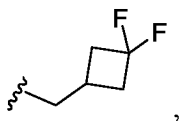
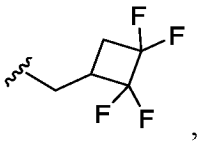
 или  .

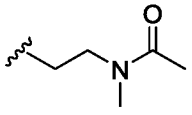
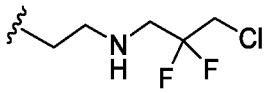
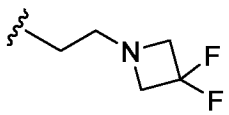
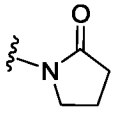
Альтернативно, когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой *1H*-1,2,4-триазолил.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где:

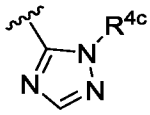
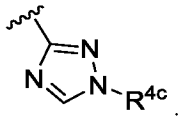
R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c}; и

каждая R^{4c} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, $-CH_2CH_2OCH_3$,-CHF_2, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$ $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCF_3$, циклопропил, $-CH_2$-циклопропил,

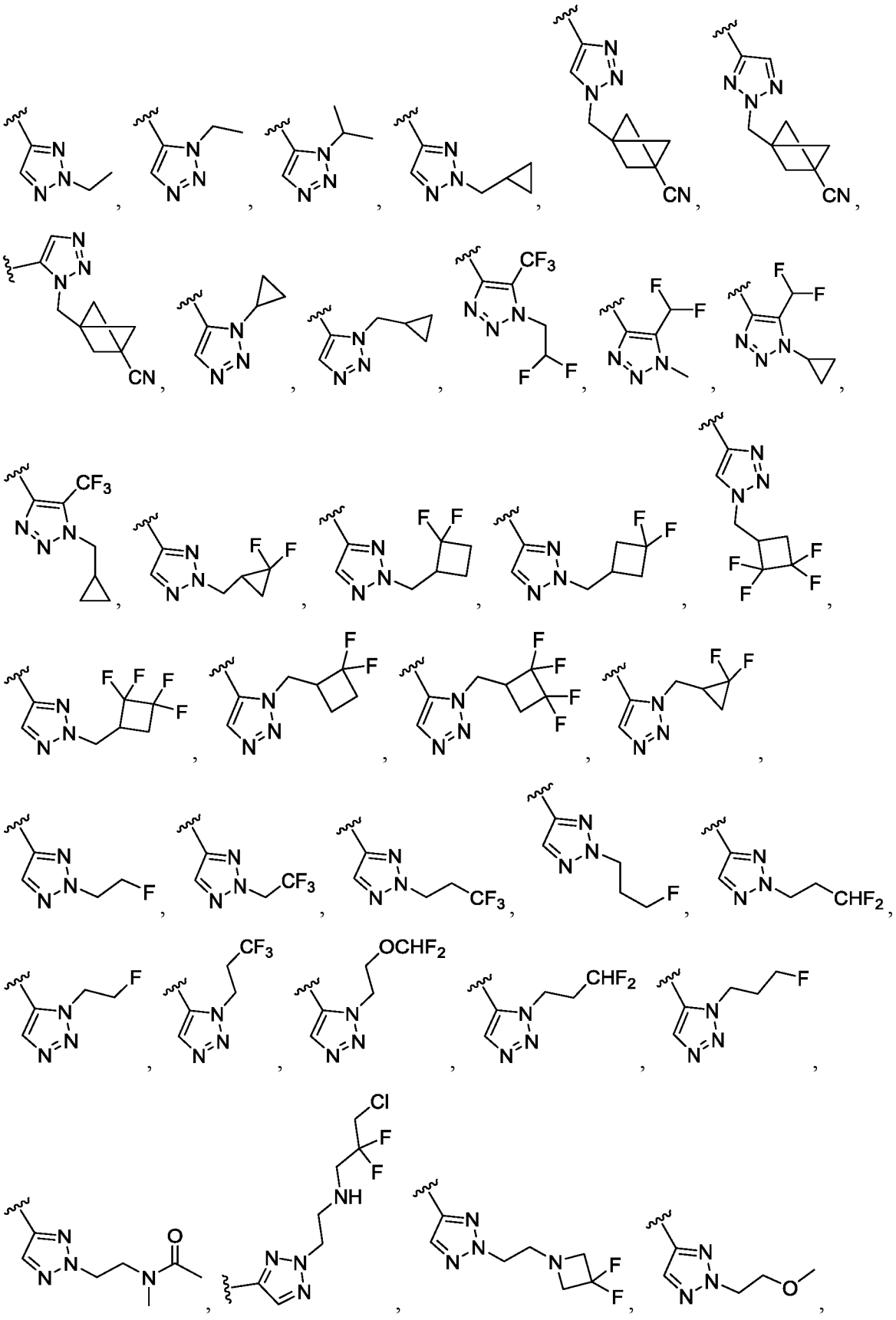
 ,  ,  ,  ,  ,

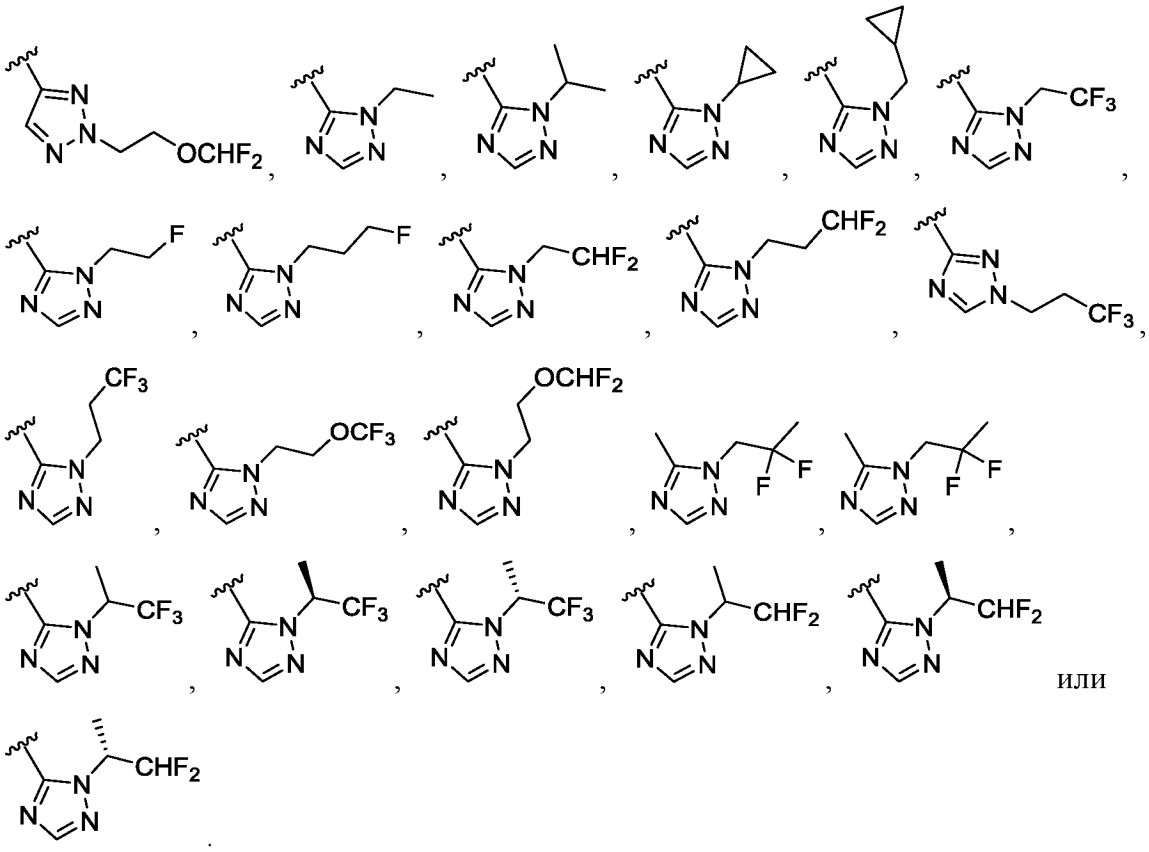
 ,  ,  ,  или  ,

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:





В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тиенил, тиазолил или тиадиазолил, каждый из которых замещен метилом, изопропилом или циклопропилом.

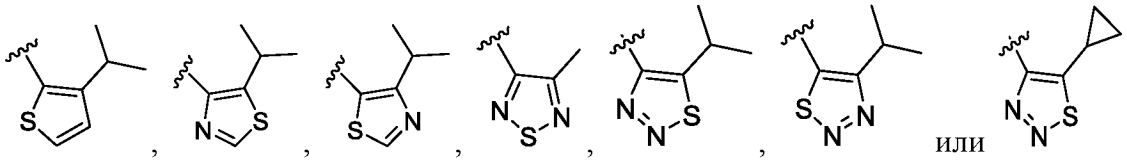
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

тиенил, замещенный изопропилом,

тиазолил, замещенный изопропилом, или

тиадиазолил, замещенный метилом, изопропилом или циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, где

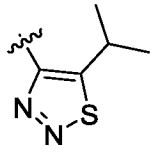
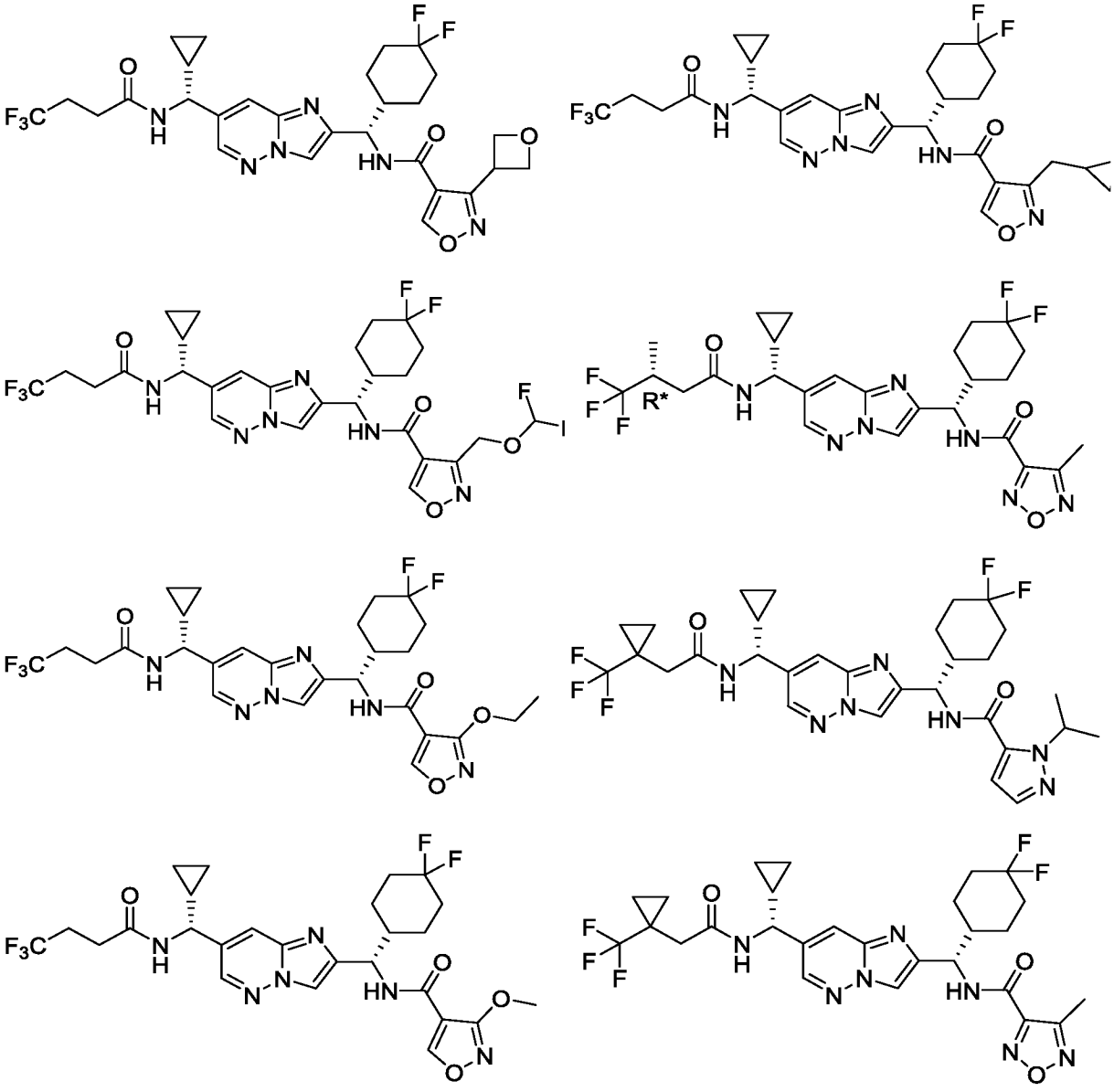
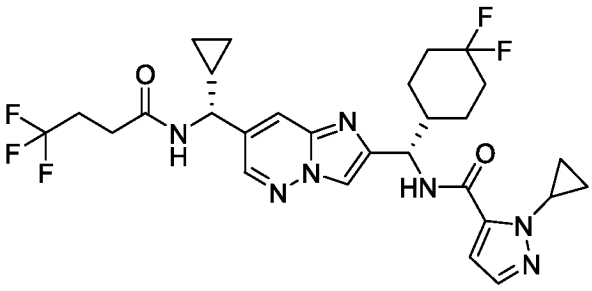
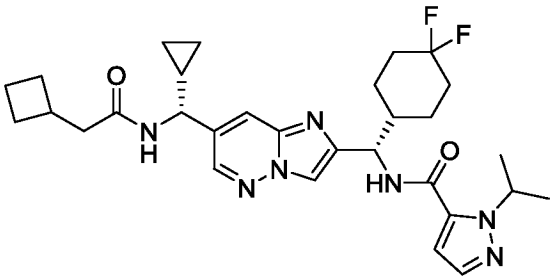
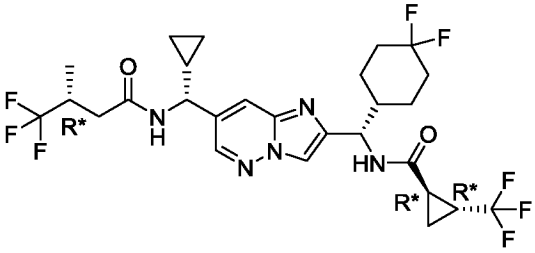
R^4 представляет собой  .

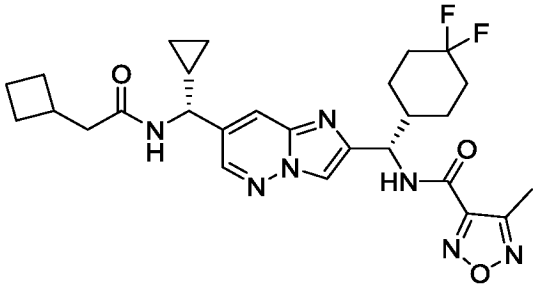
Таблица 2A

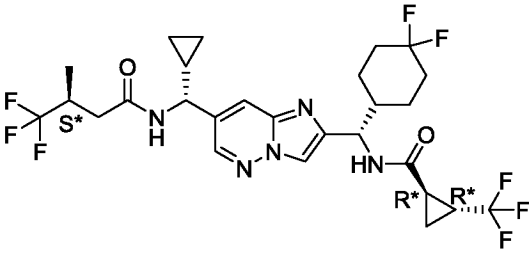


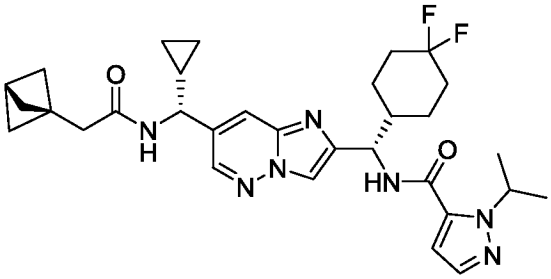


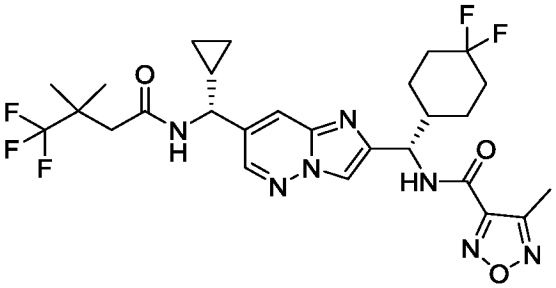


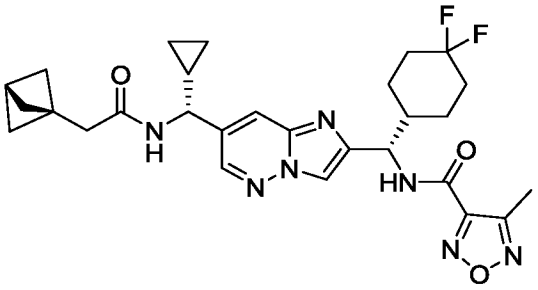


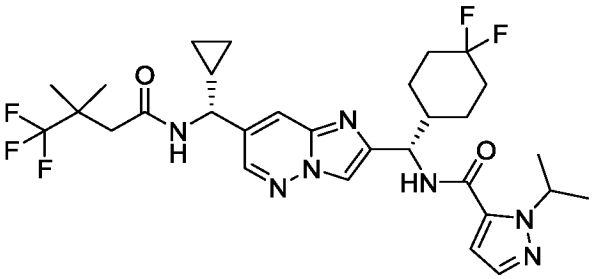


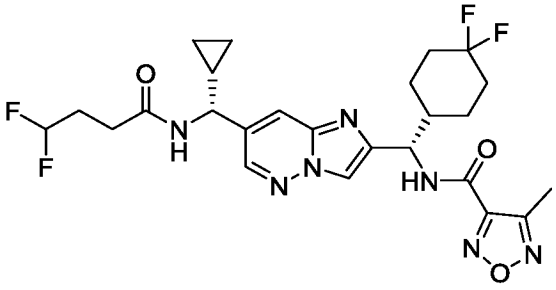


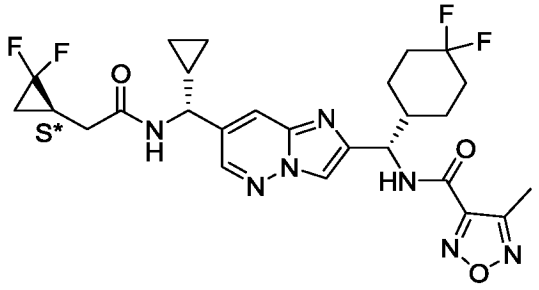


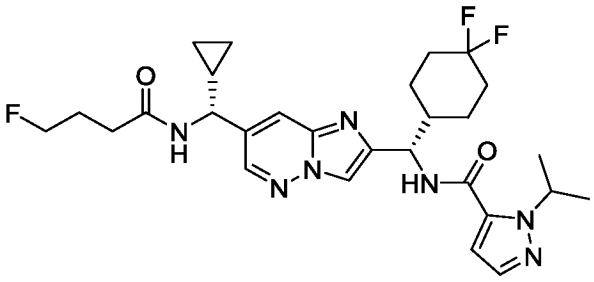


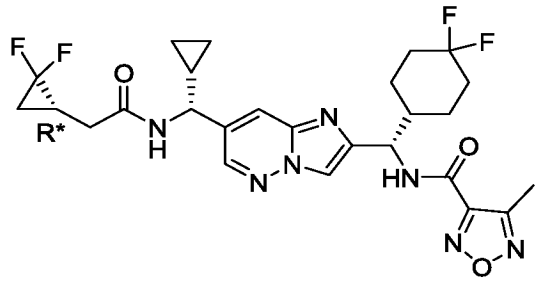


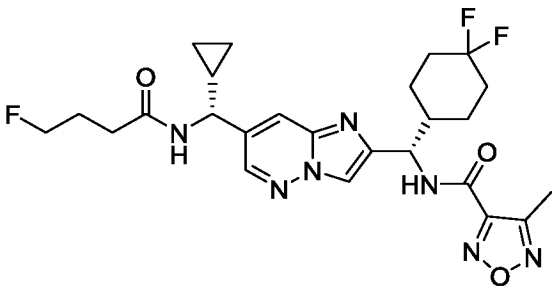


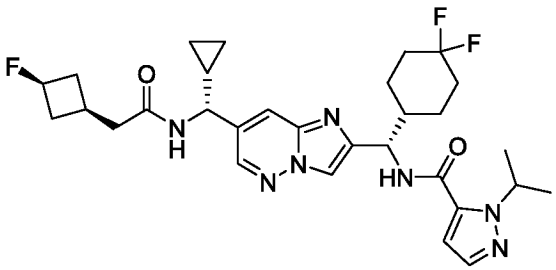


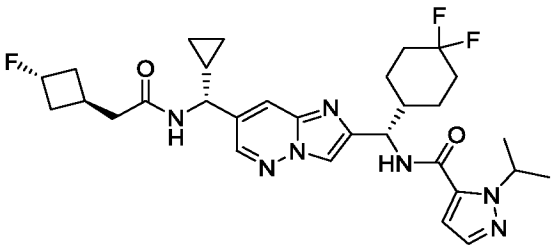












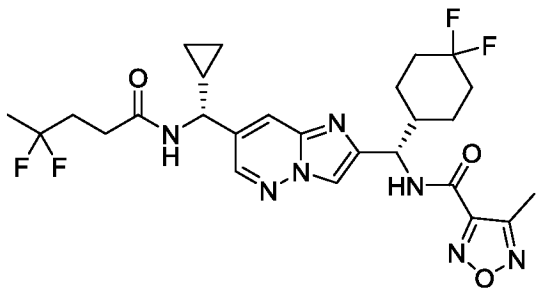
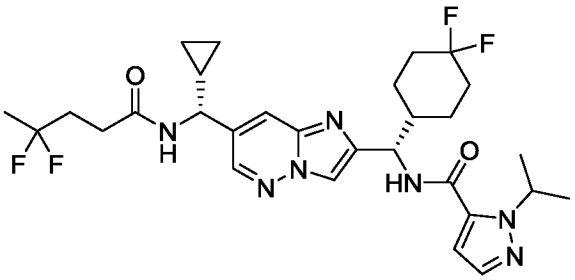
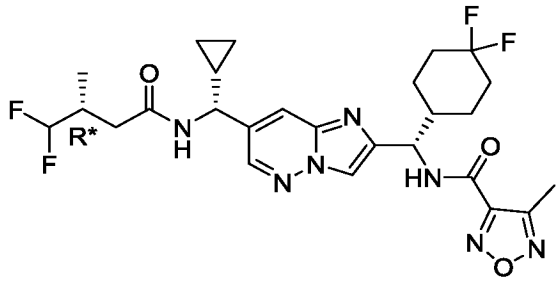
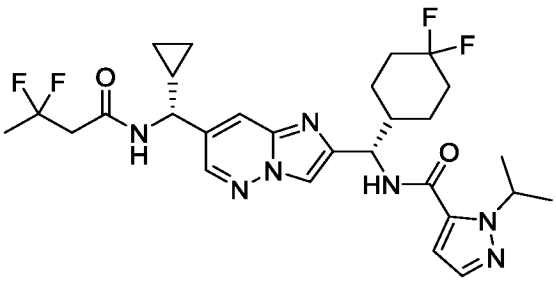
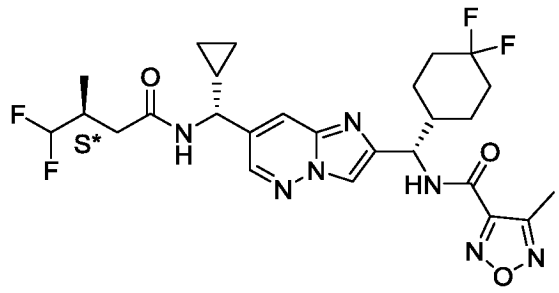


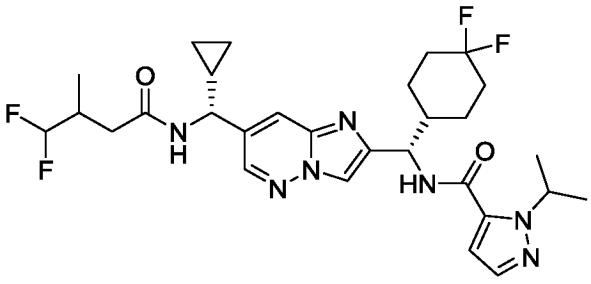
Таблица 2B

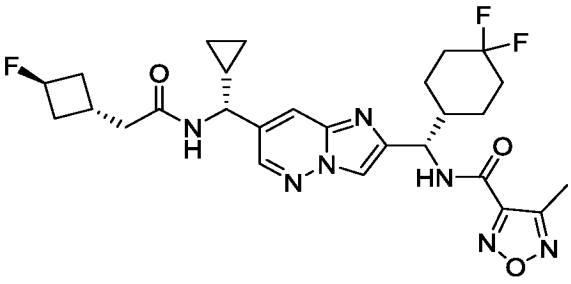


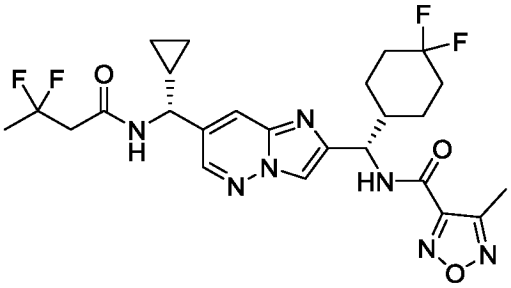


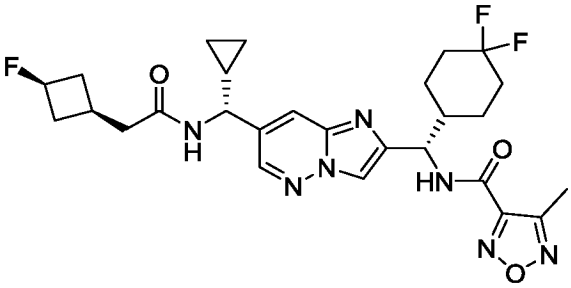


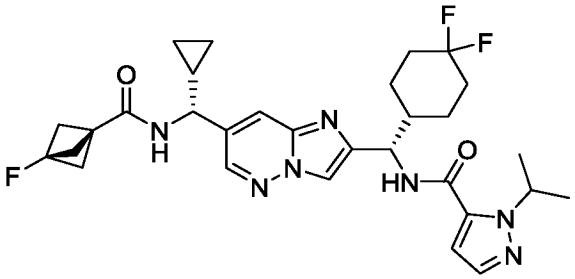


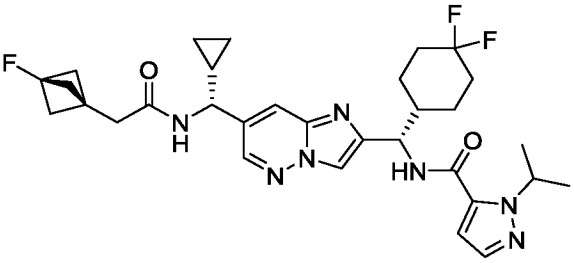


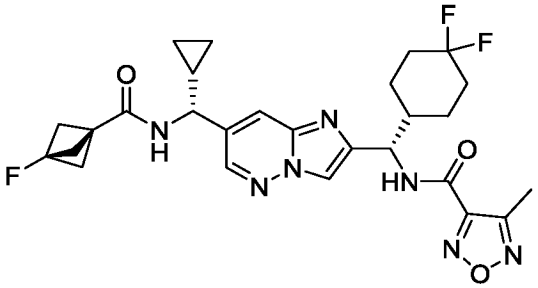


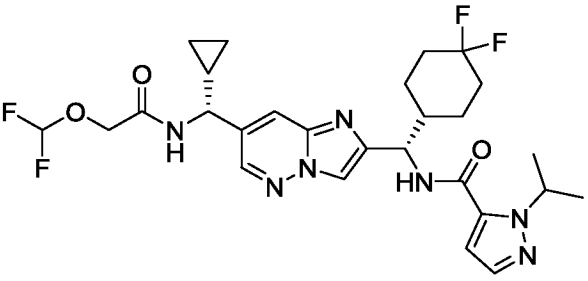


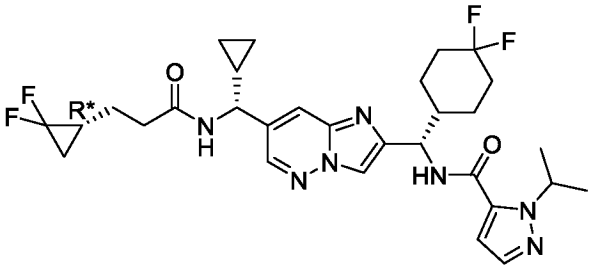


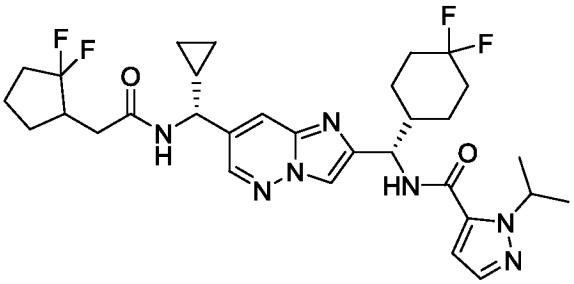


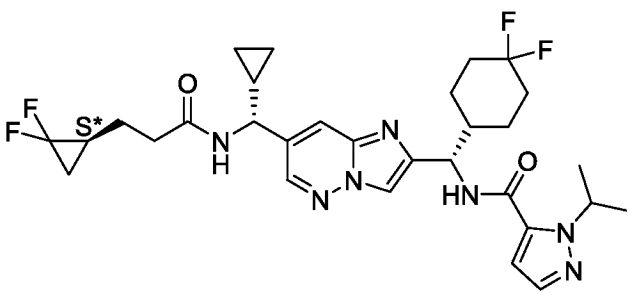


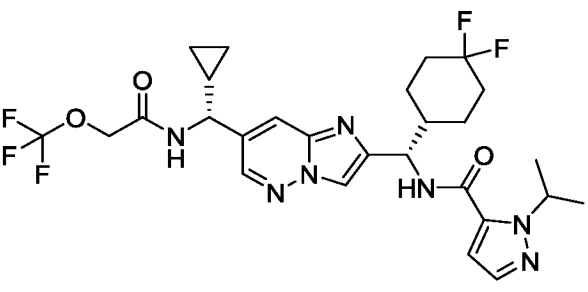


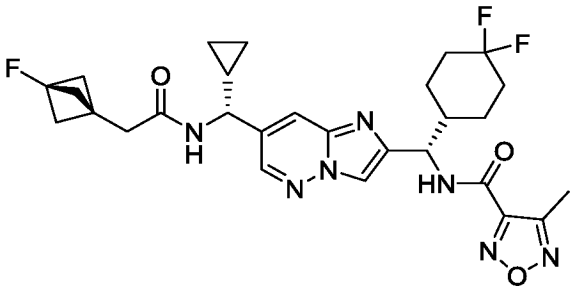


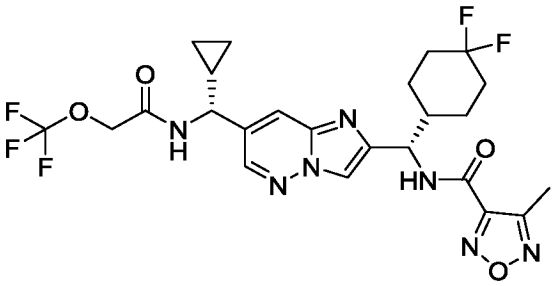


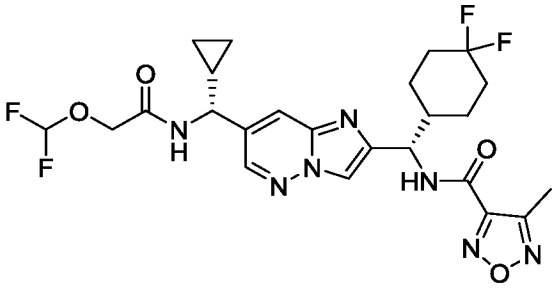


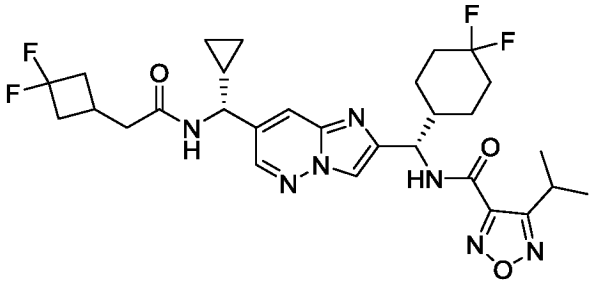


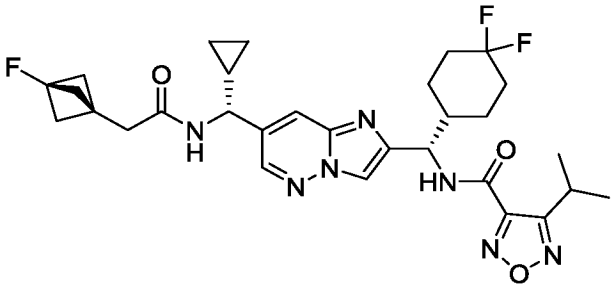


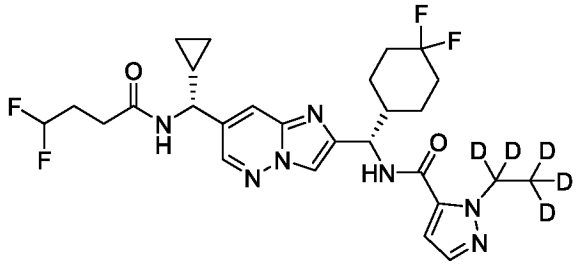


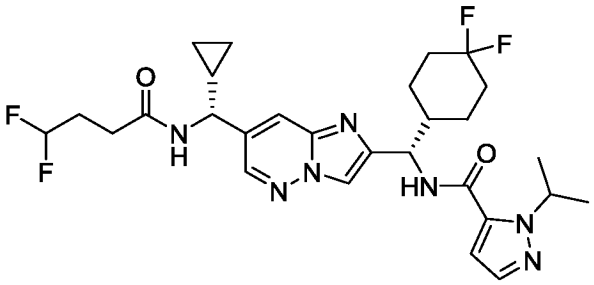


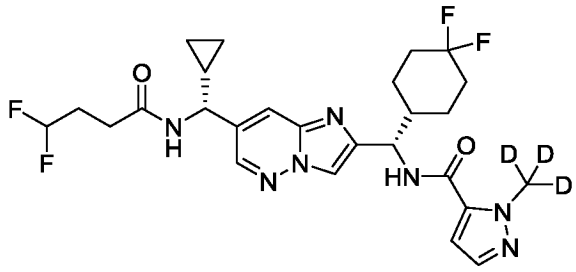












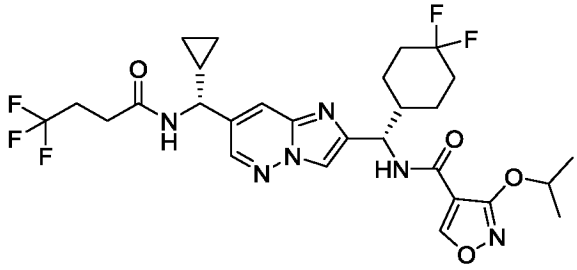
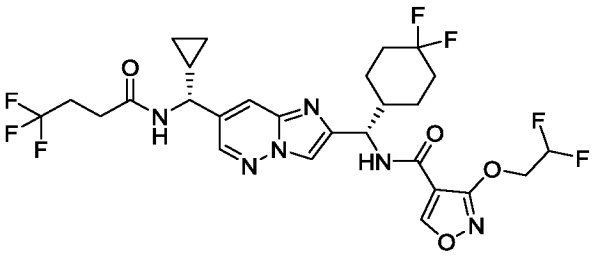
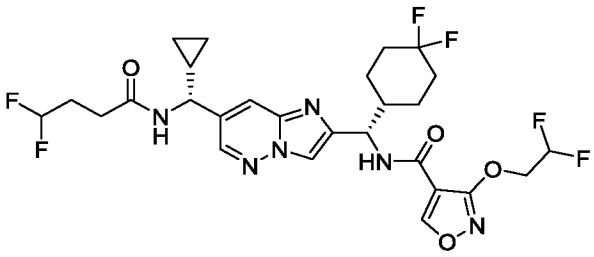
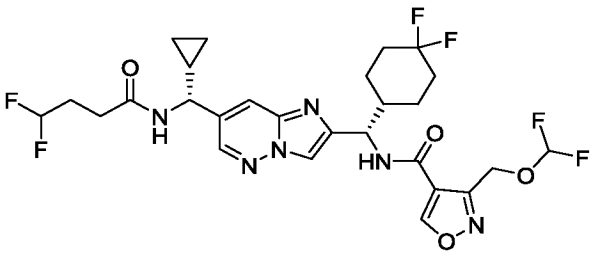
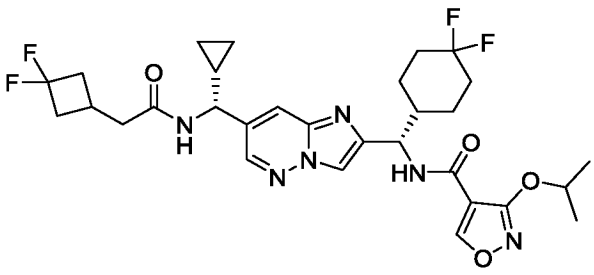


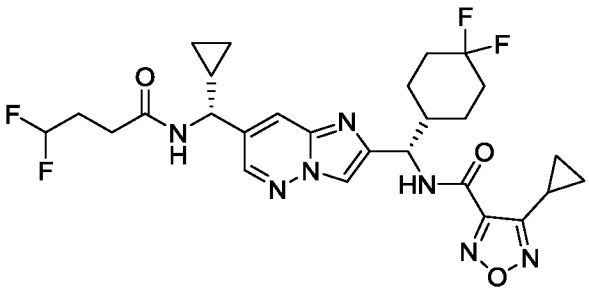
Таблица 2C

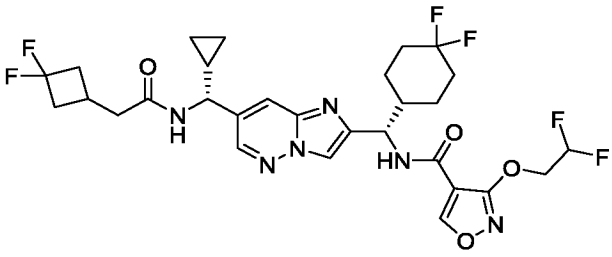


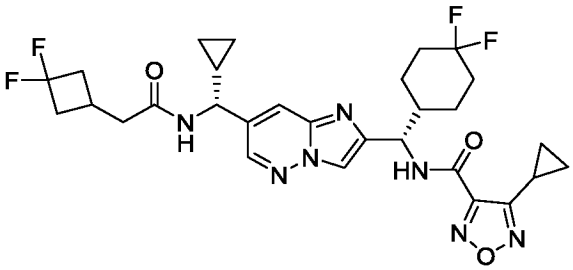


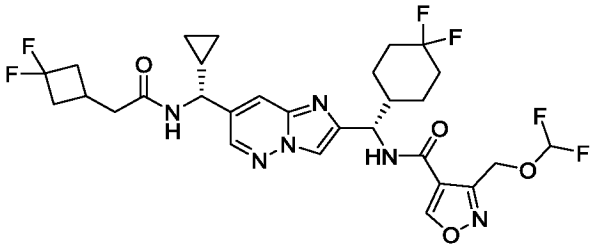


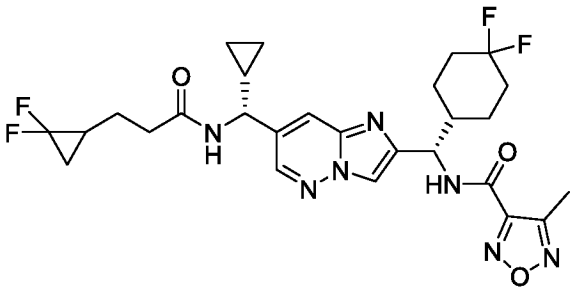


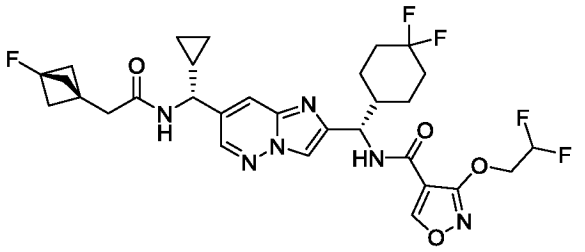


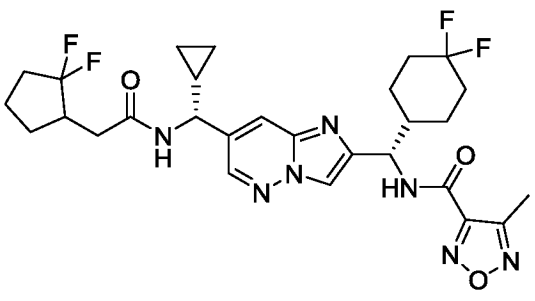


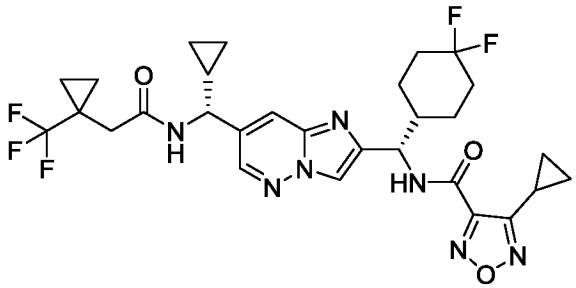


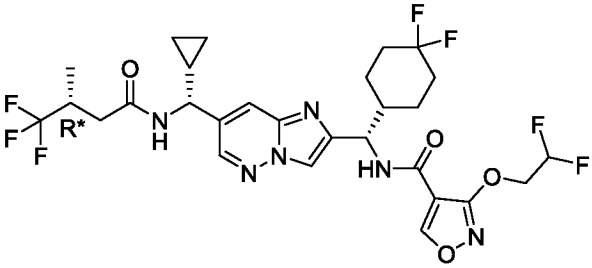


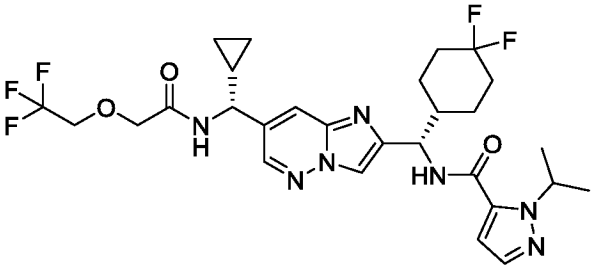


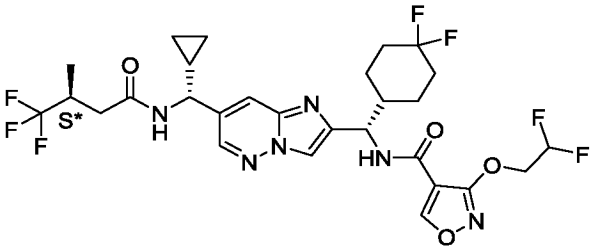


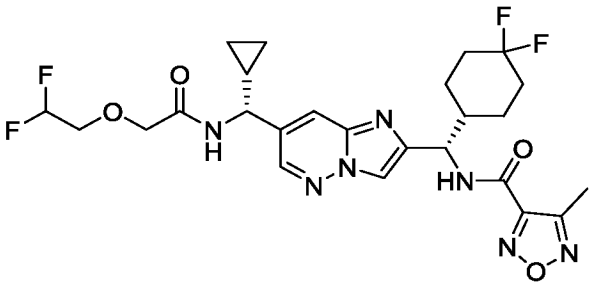


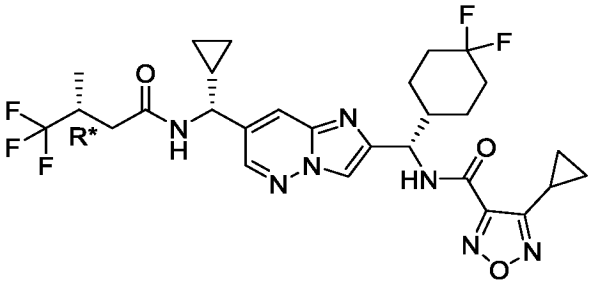


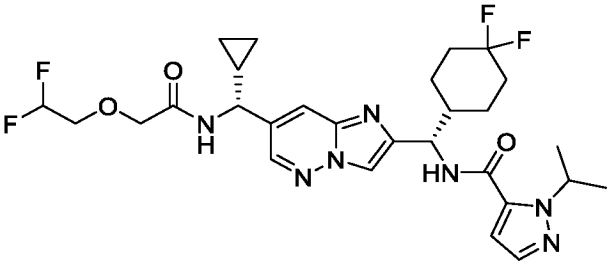


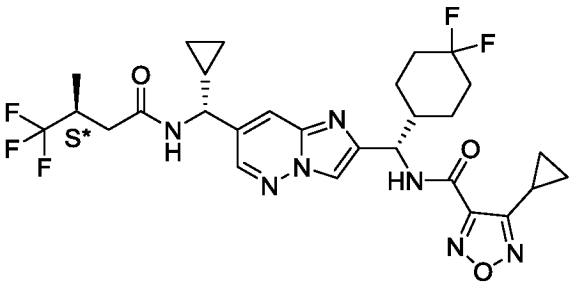


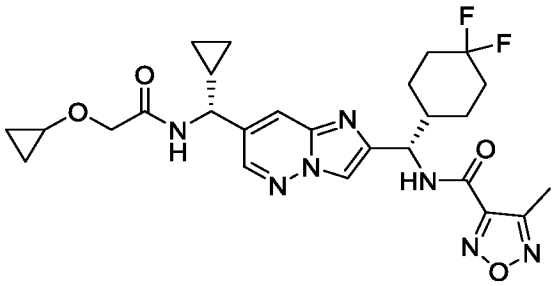


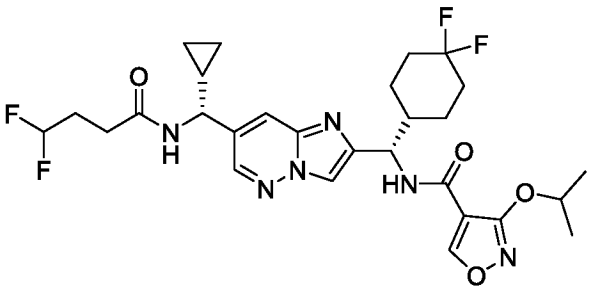


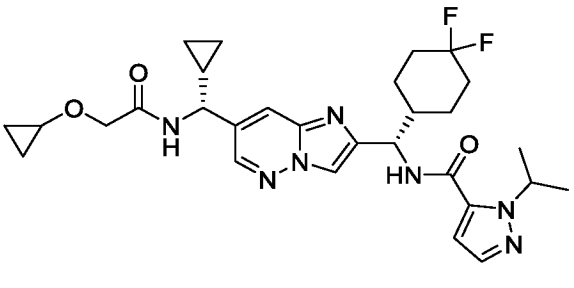


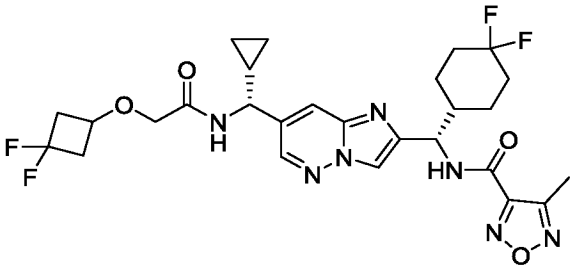












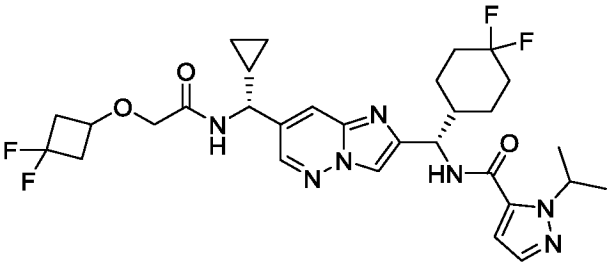
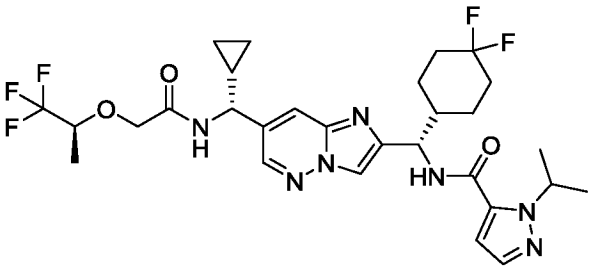
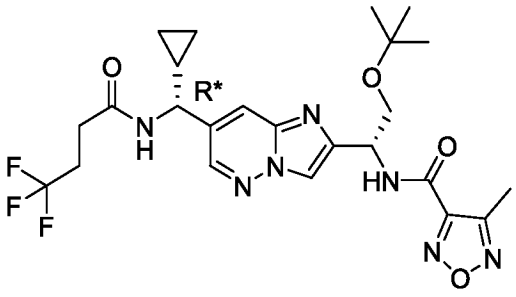
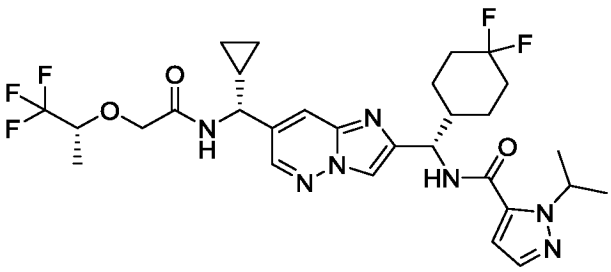
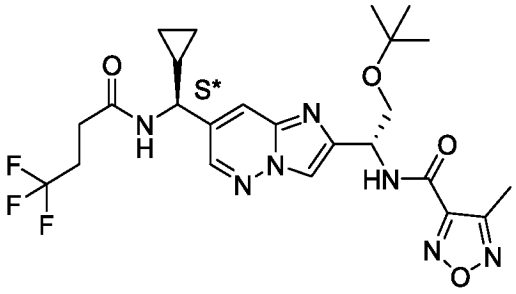


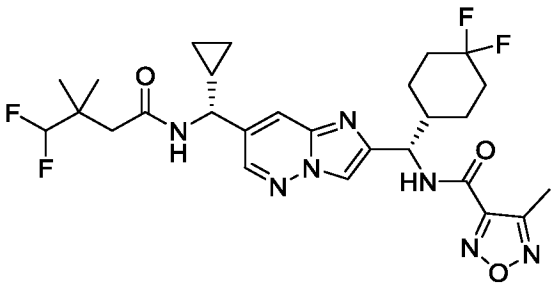
Таблица 2D

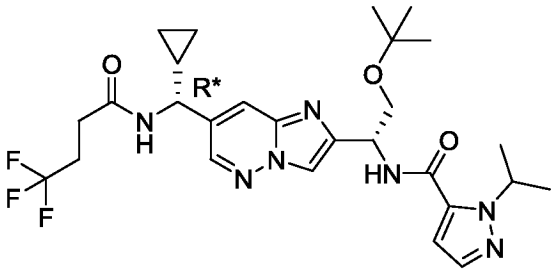


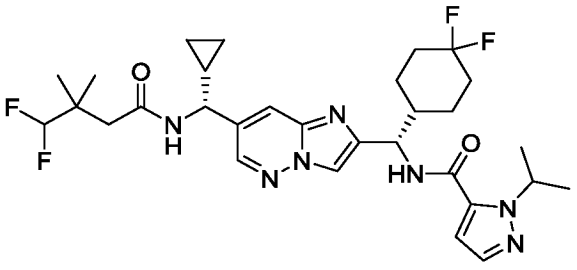


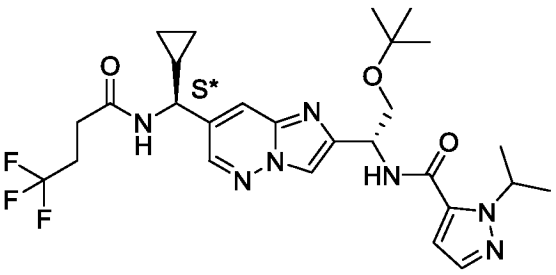


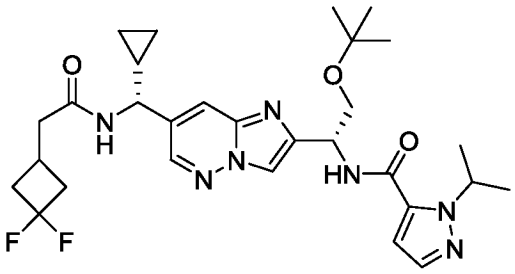


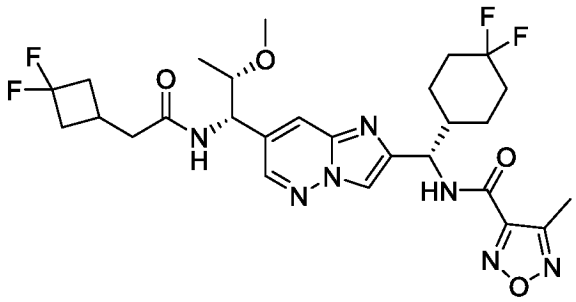


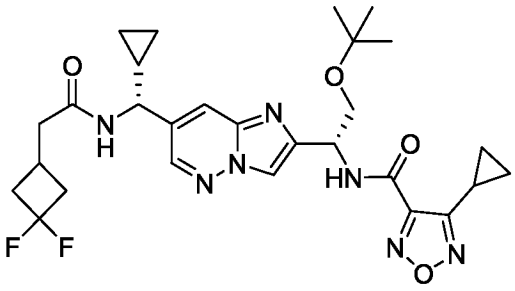


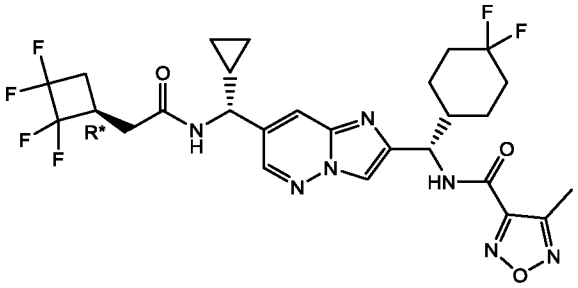


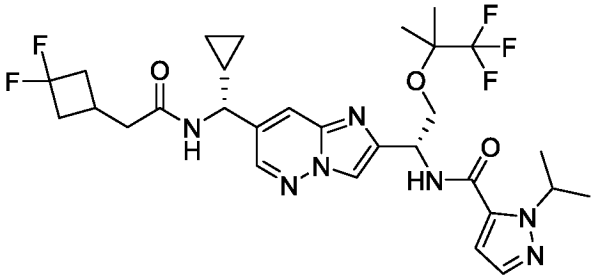


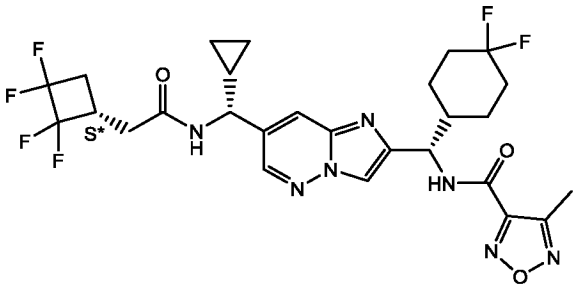


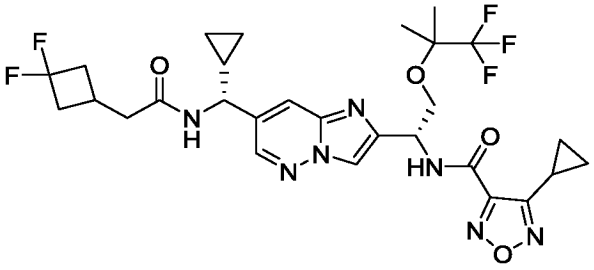


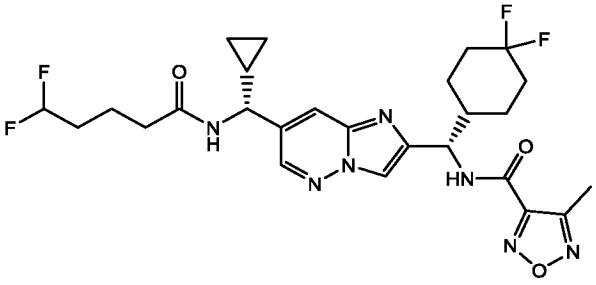


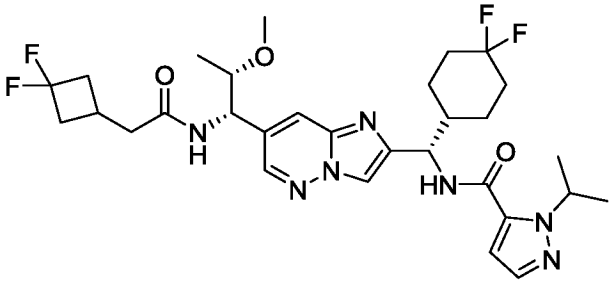


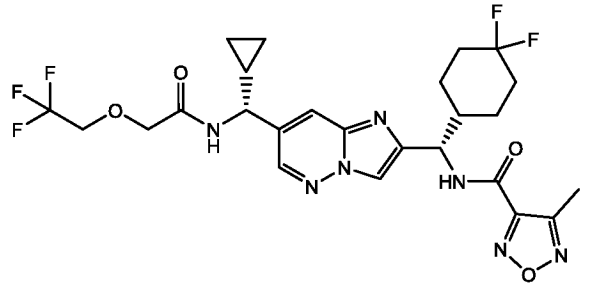


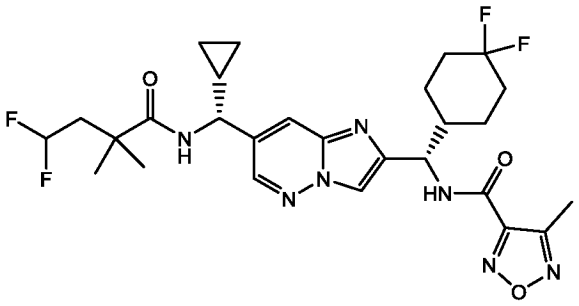


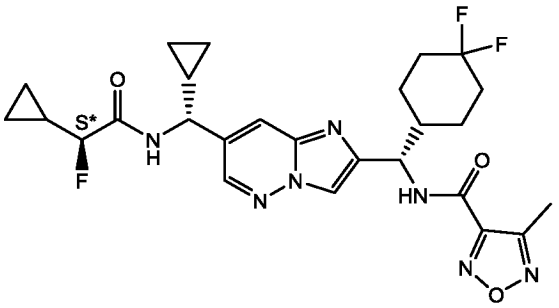


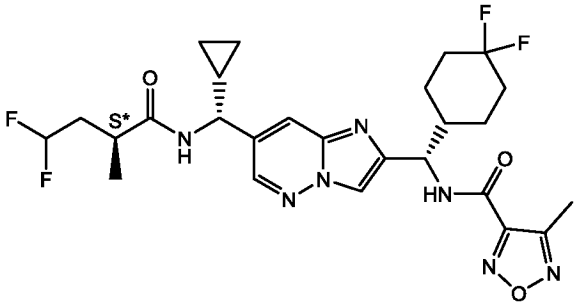


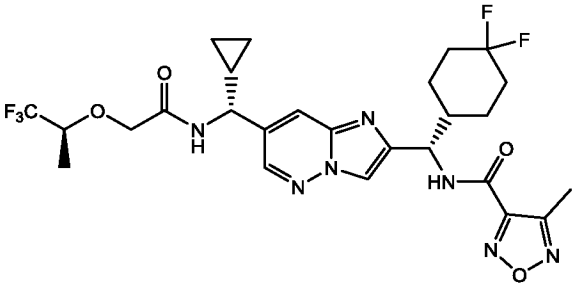


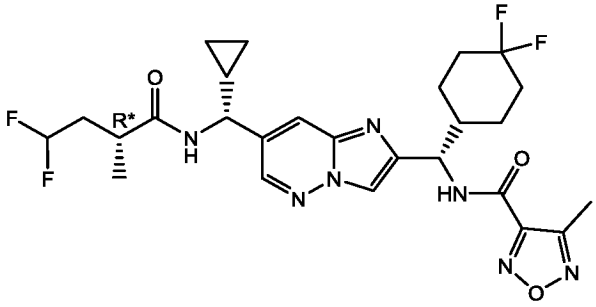


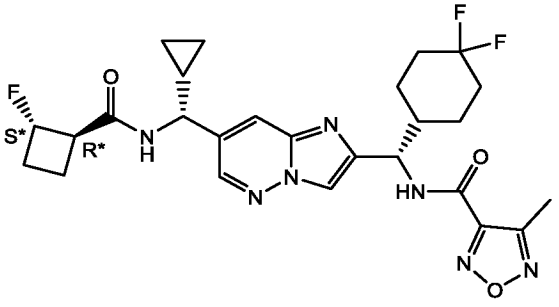












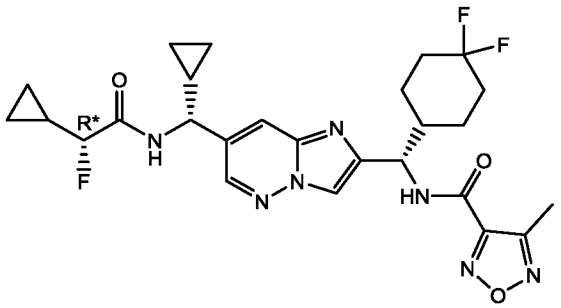
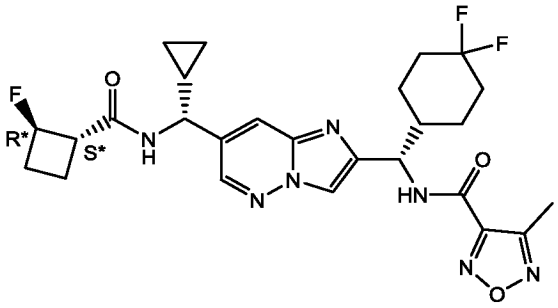
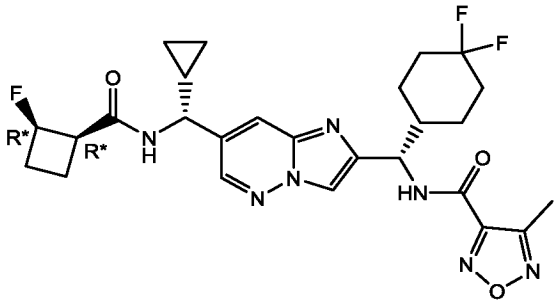
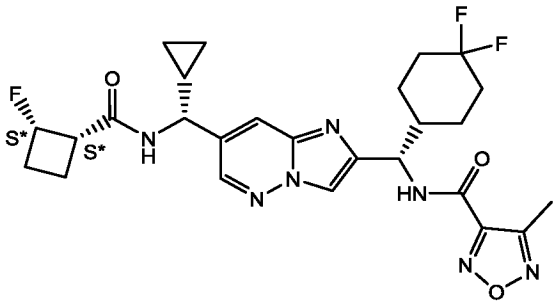
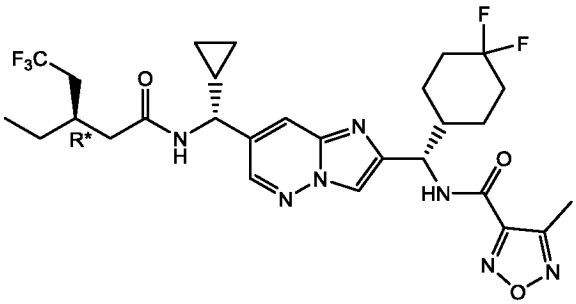


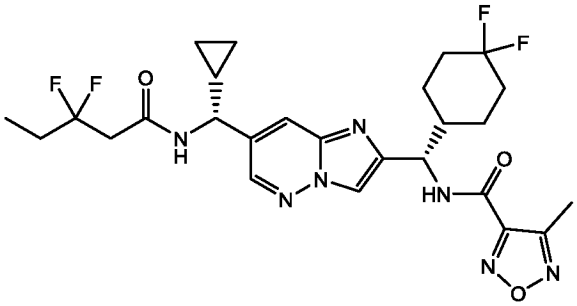
Таблица 2E

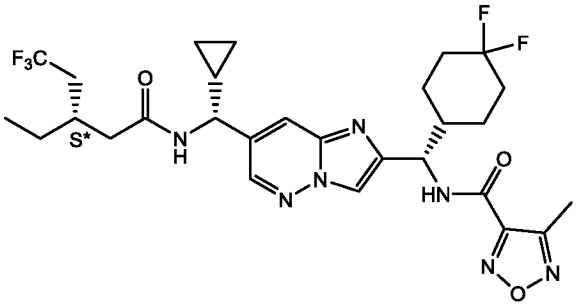


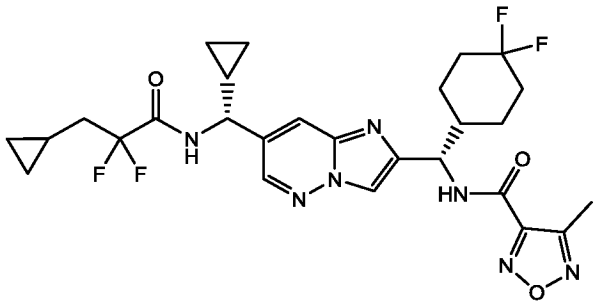


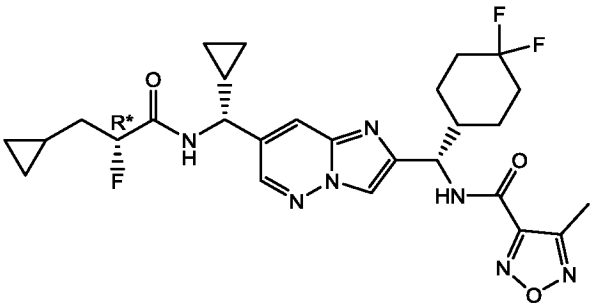


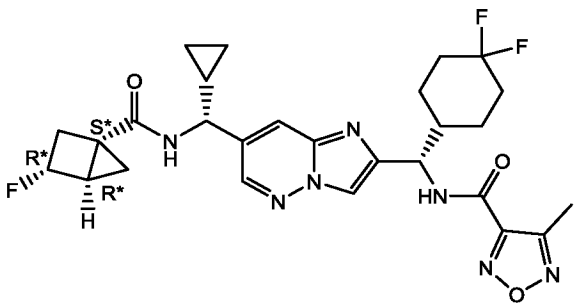


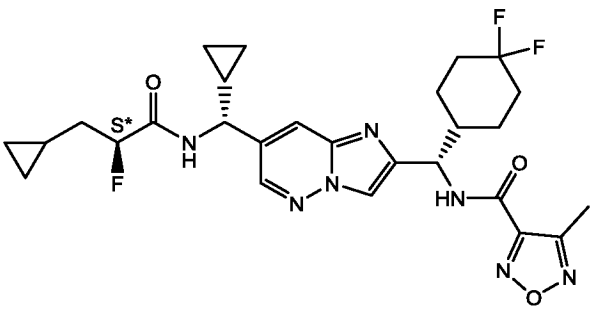


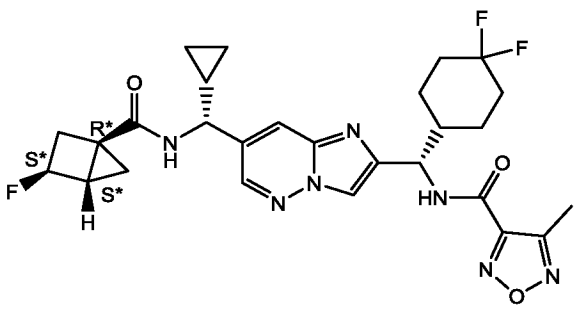


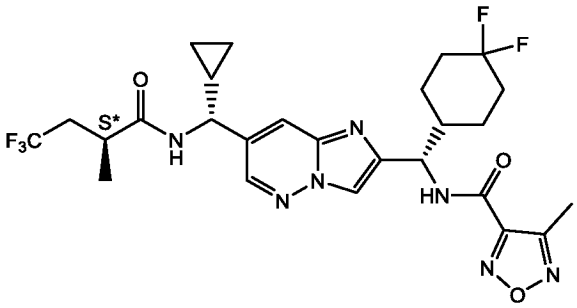


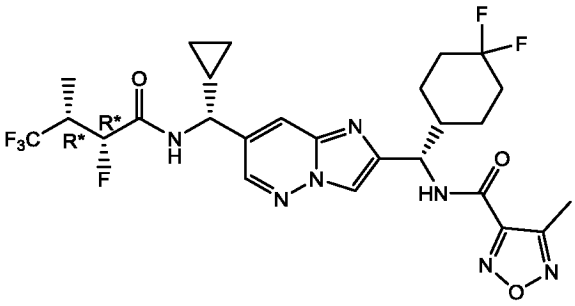


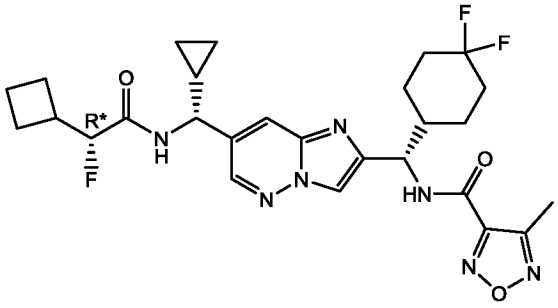


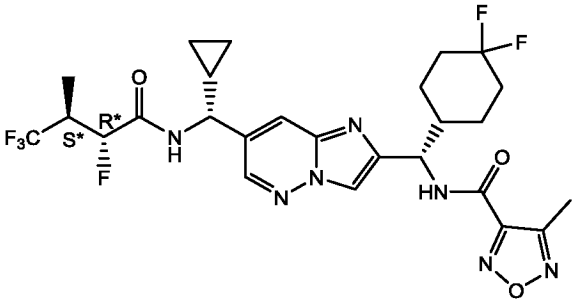


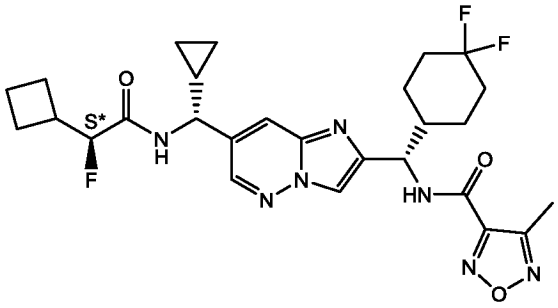


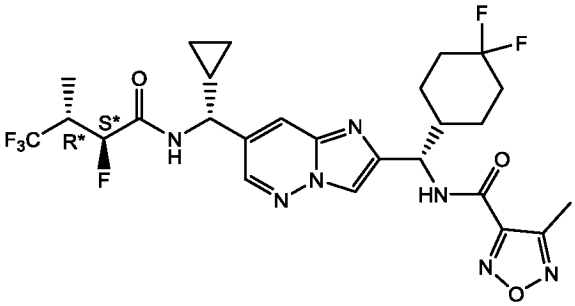


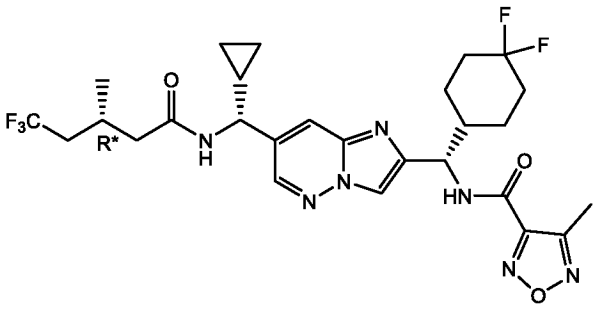


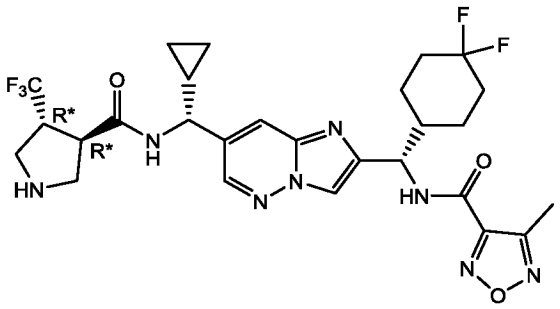


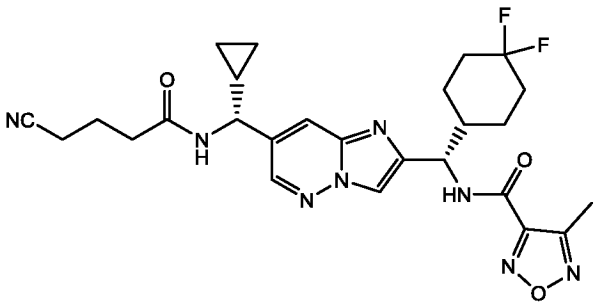


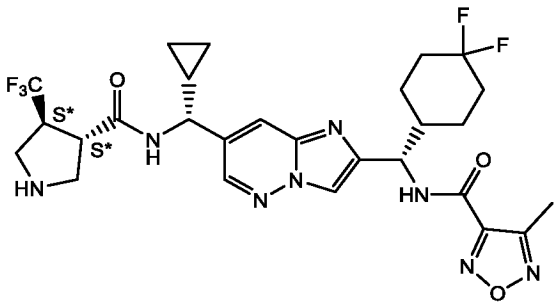


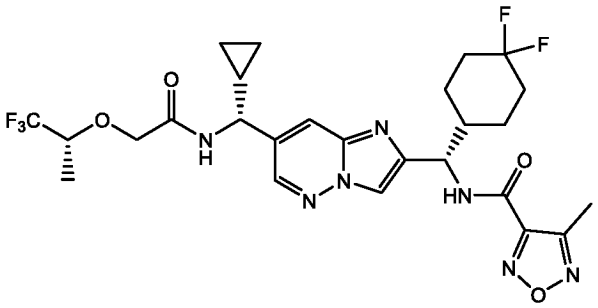


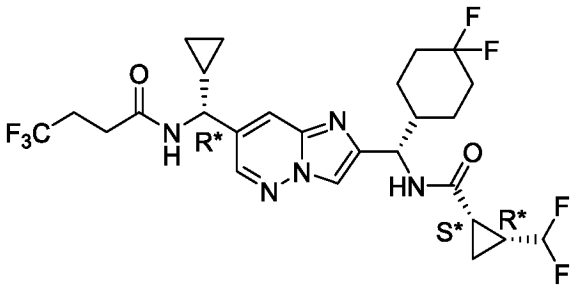












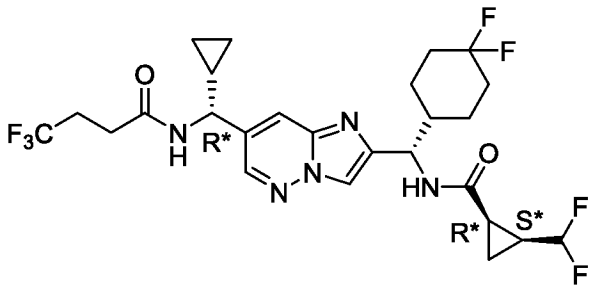
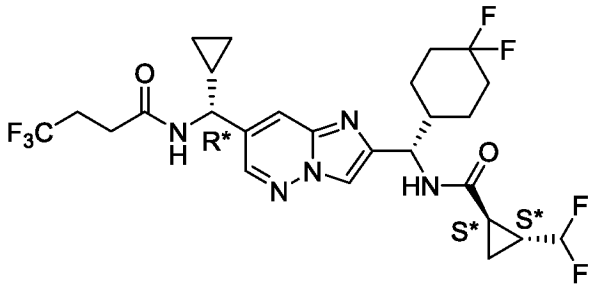
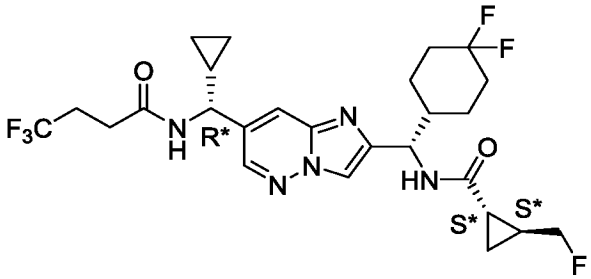
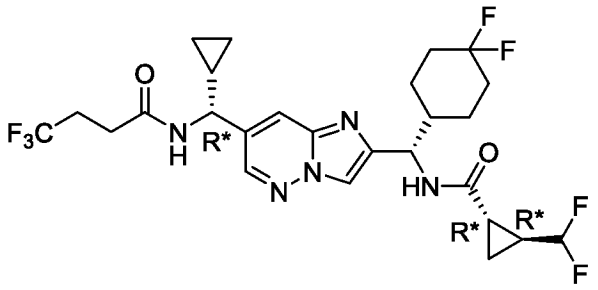
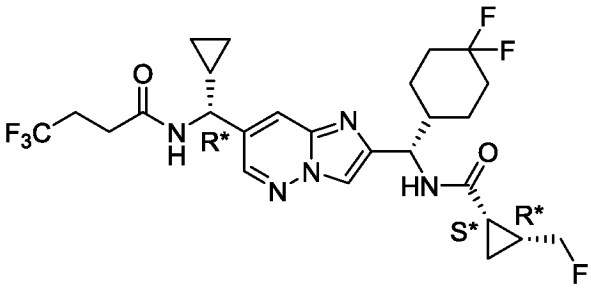


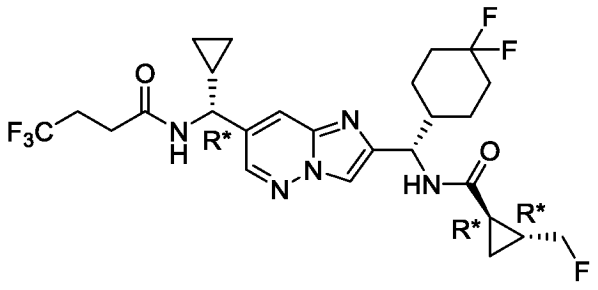
Таблица 2F

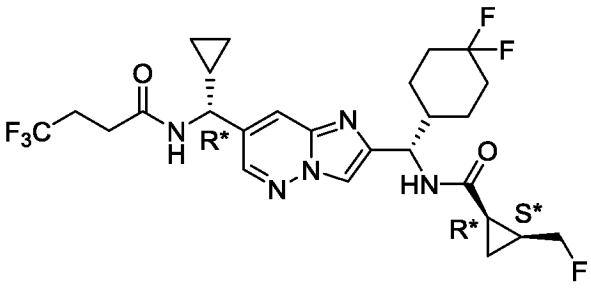


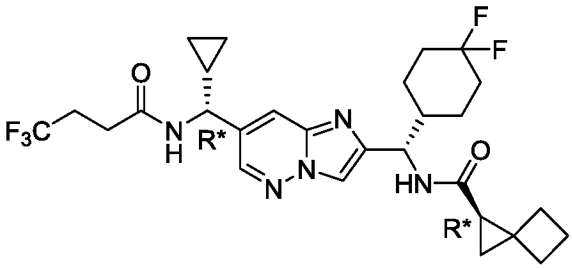


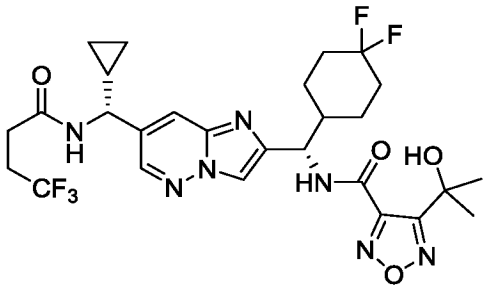


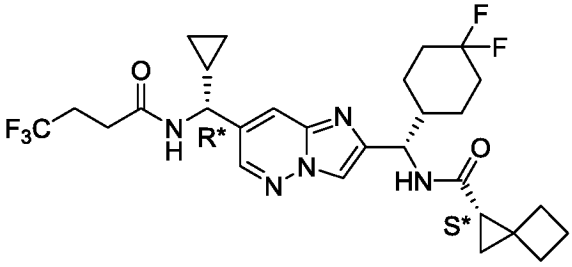


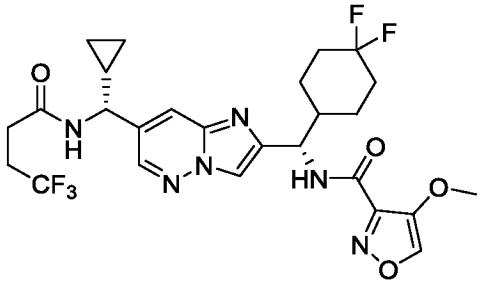


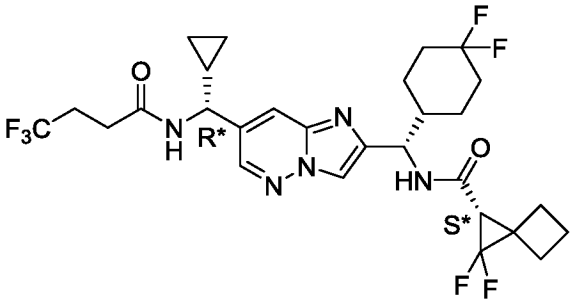


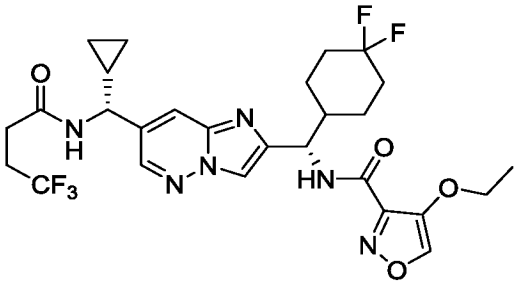


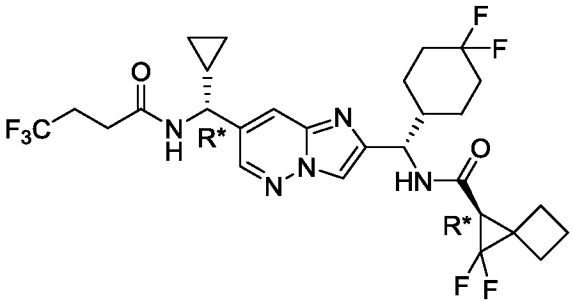


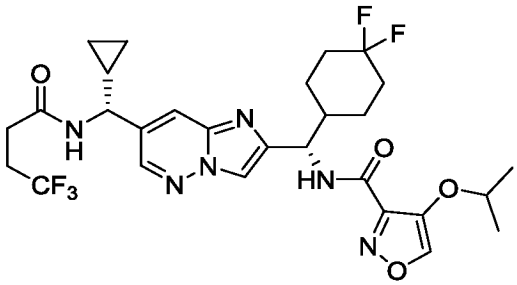


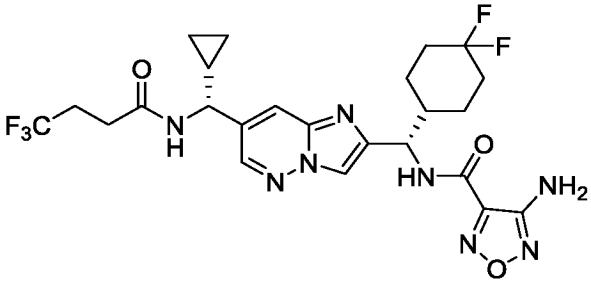


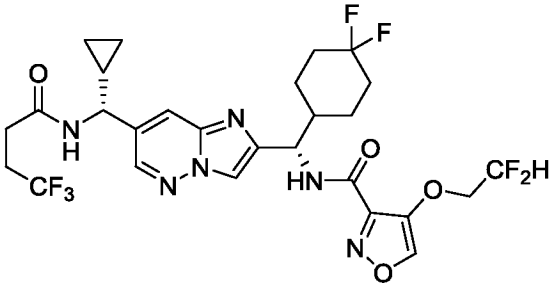


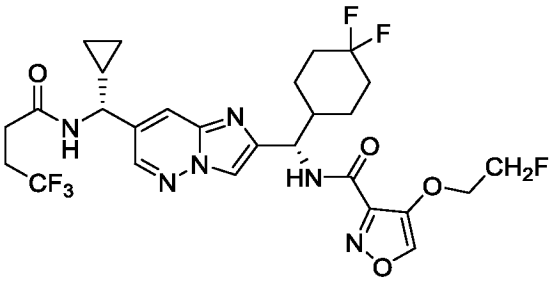


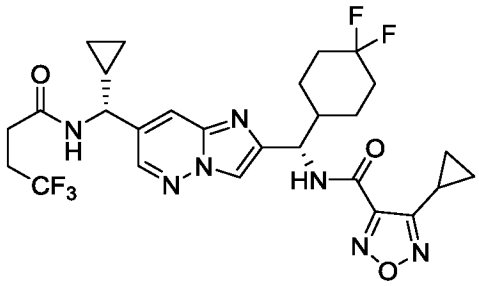


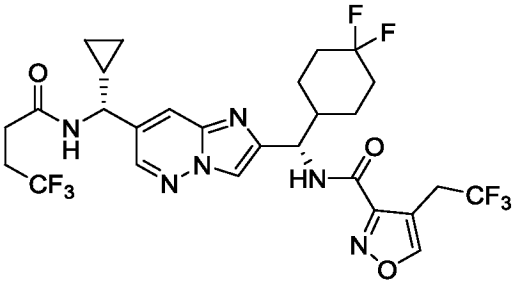


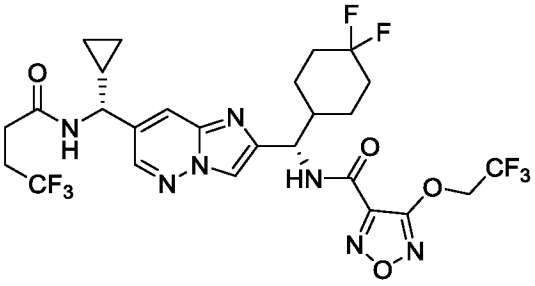


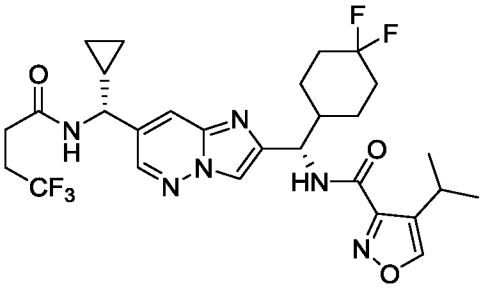


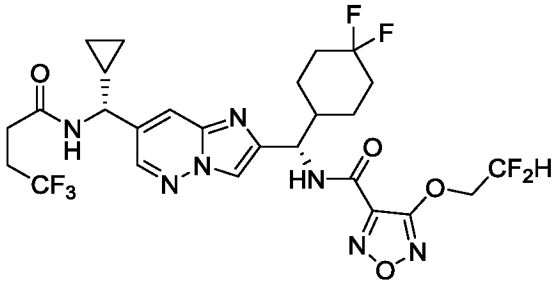


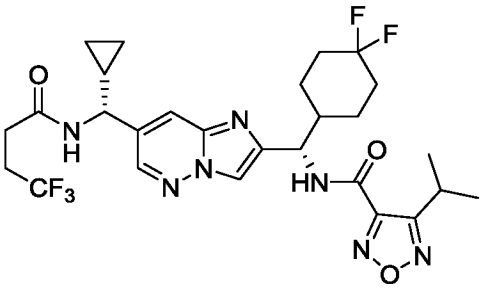


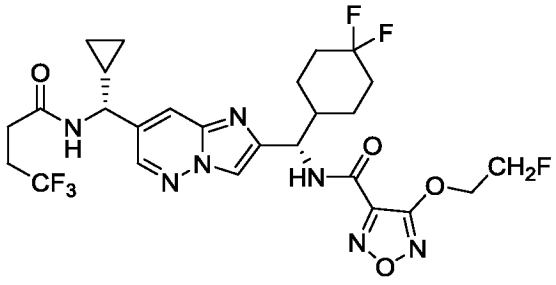












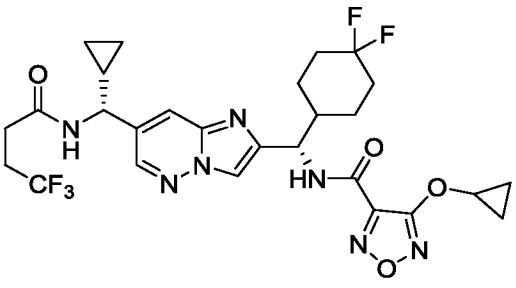
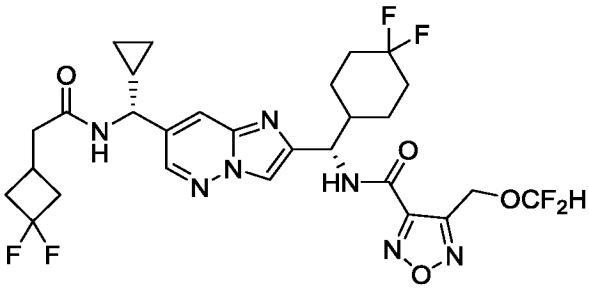
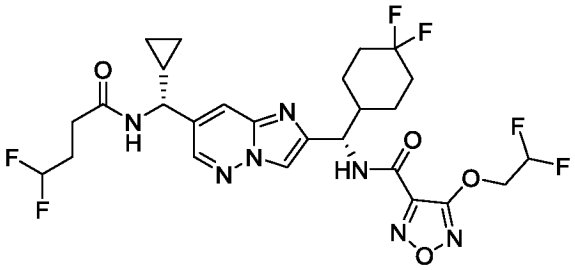
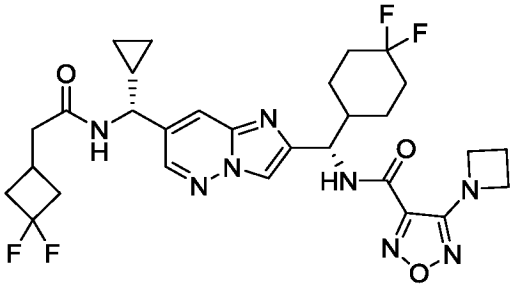
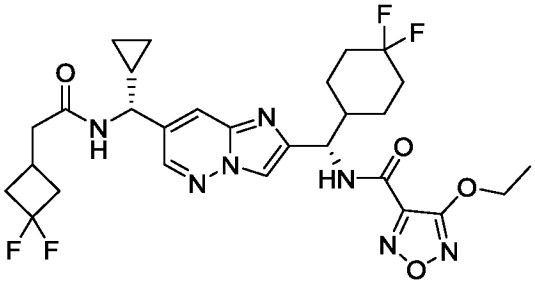


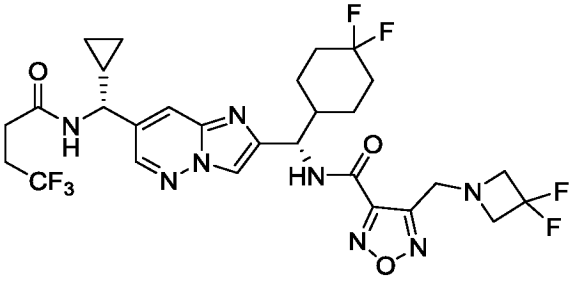
Таблица 2G

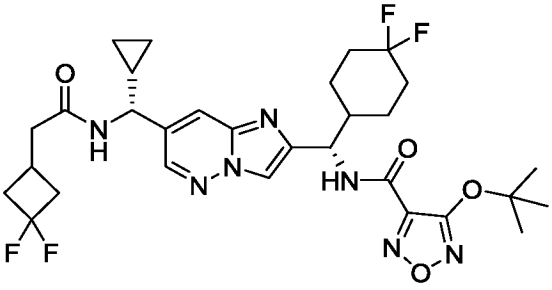


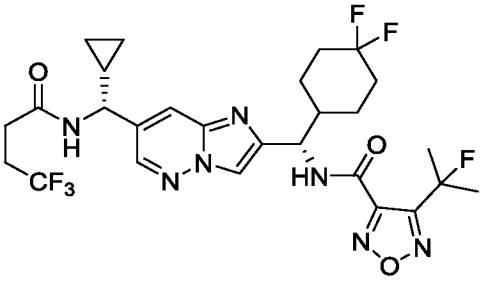


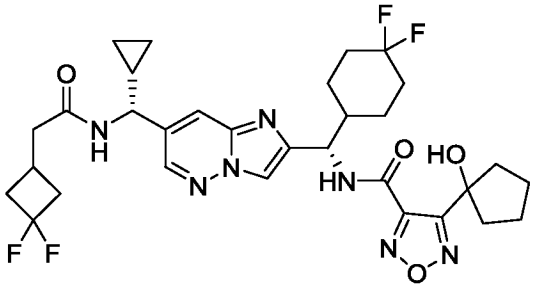


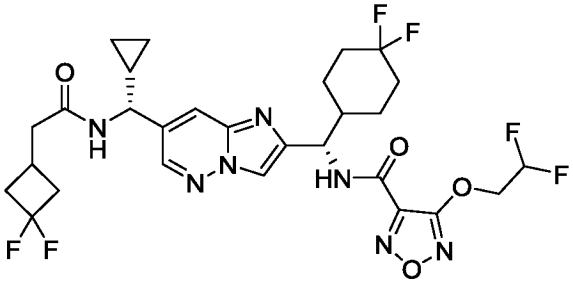


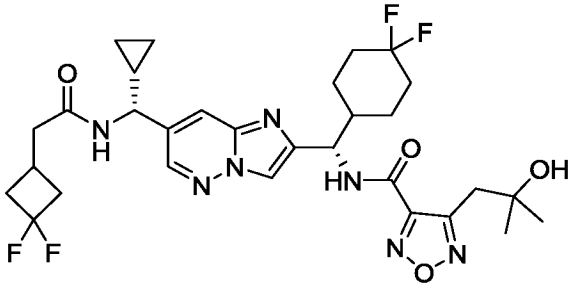


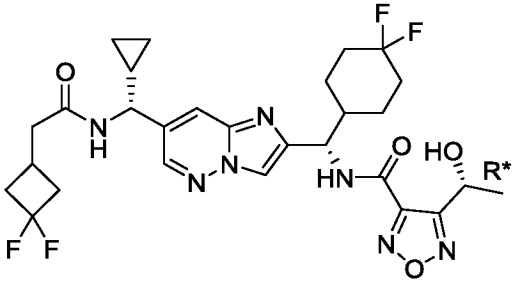


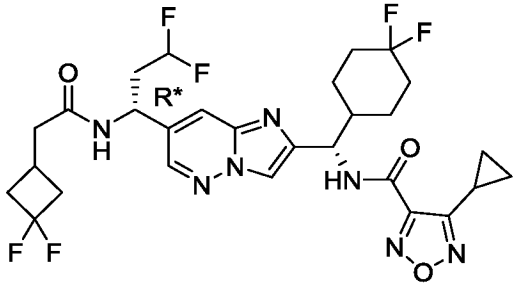


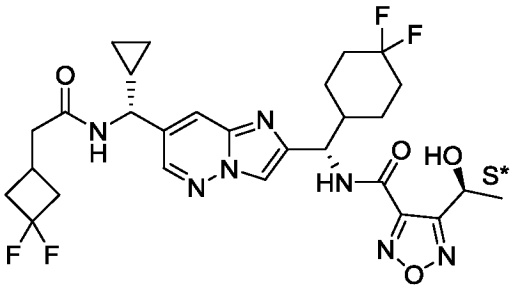


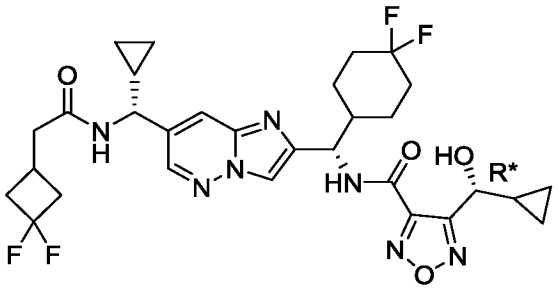


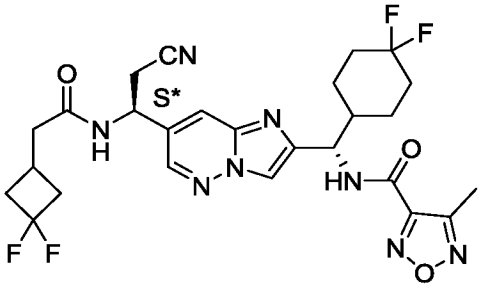


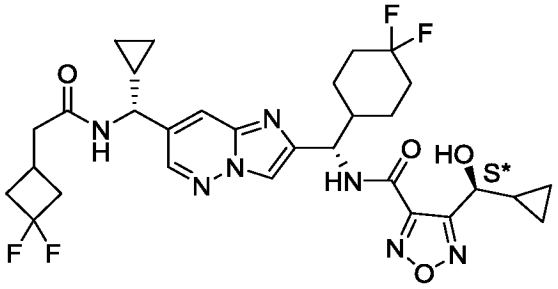


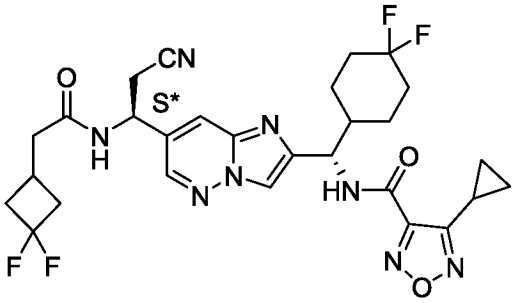


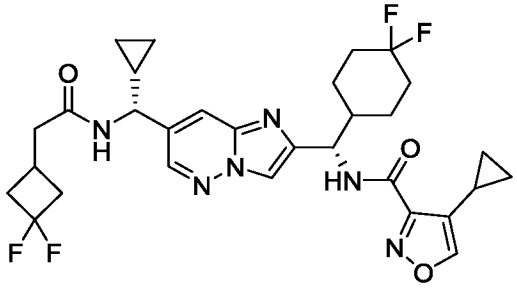


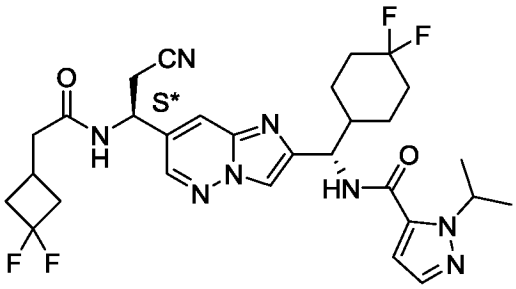


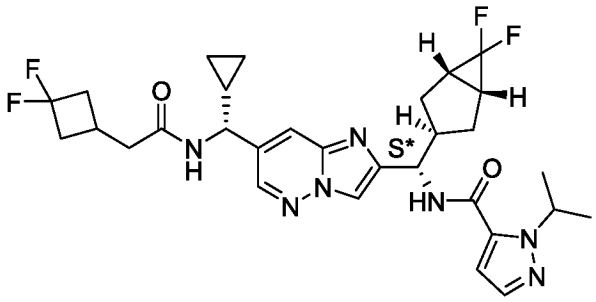


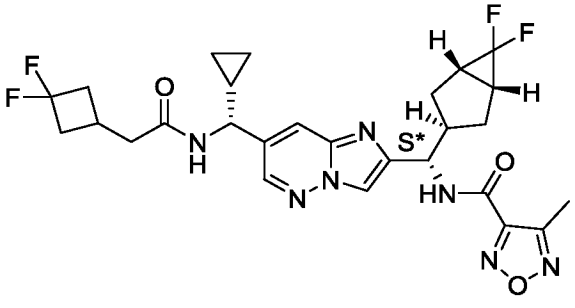


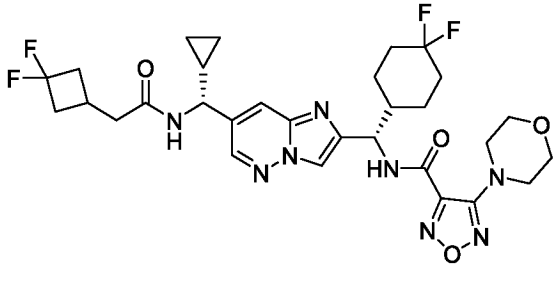


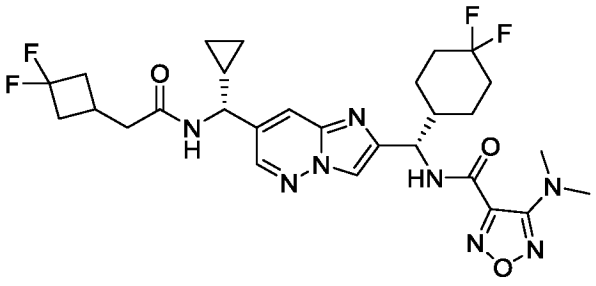


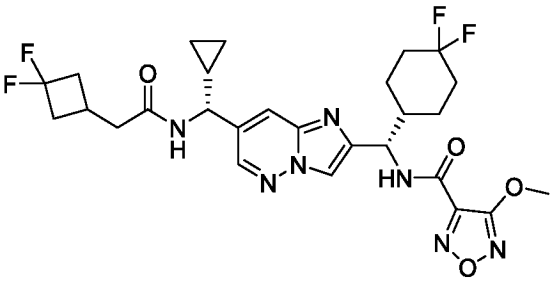












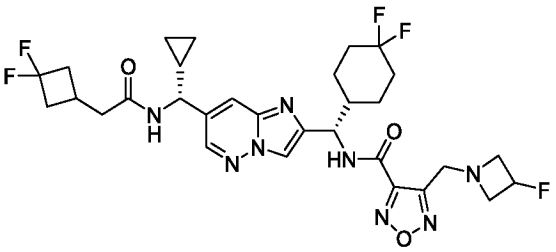
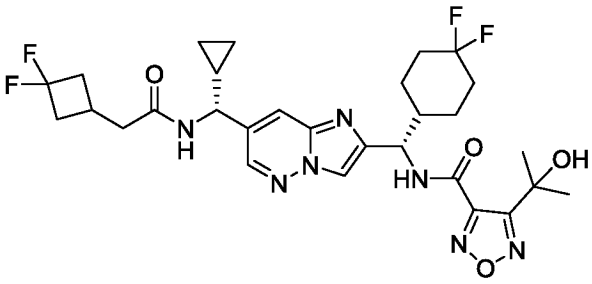
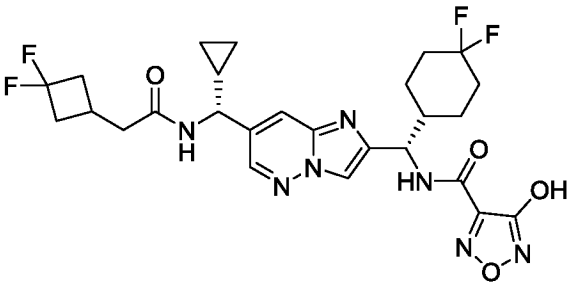
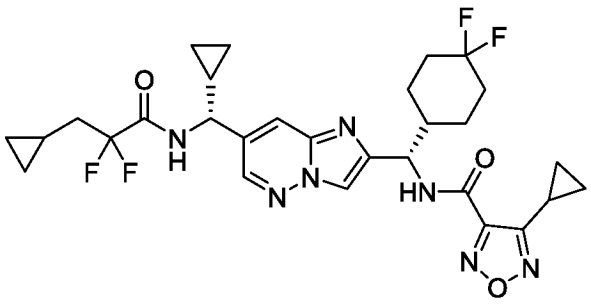
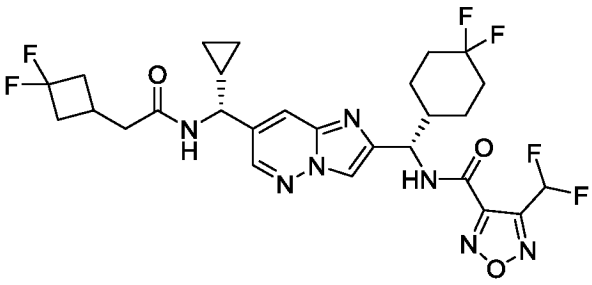


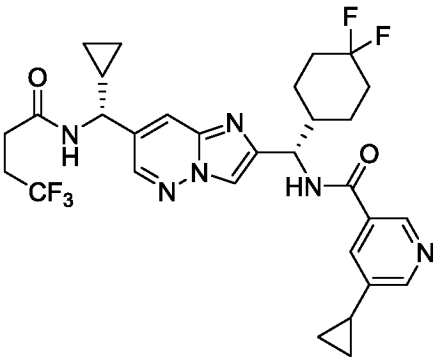
Таблица 2H

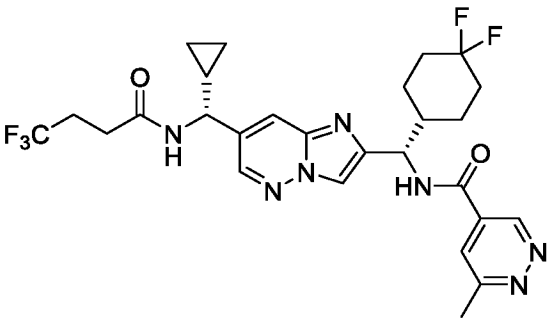


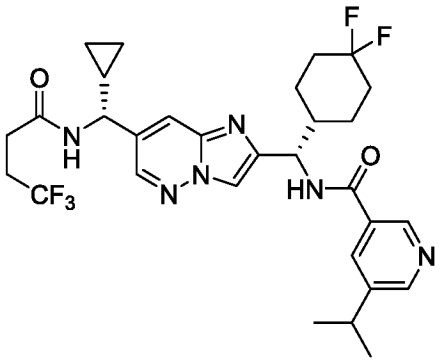


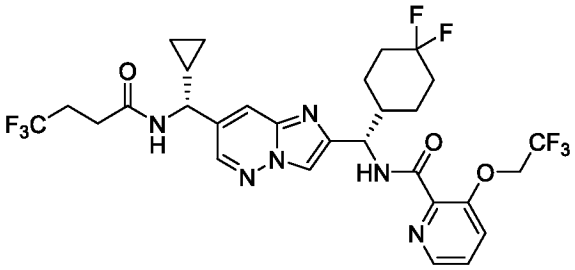


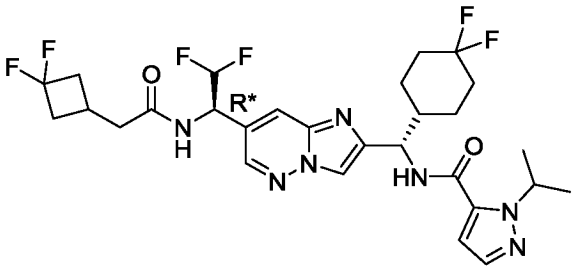


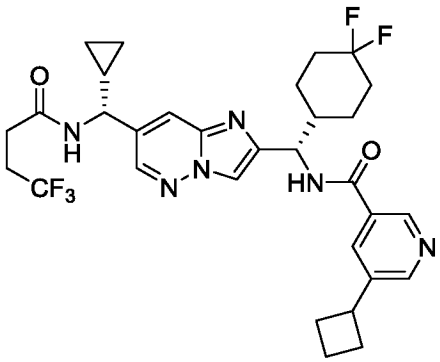


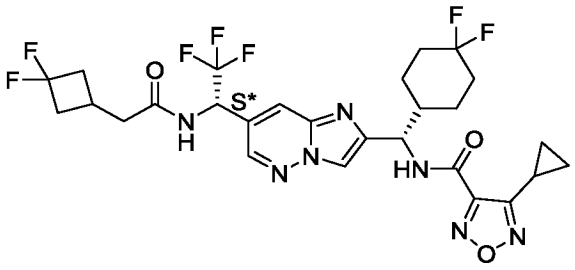


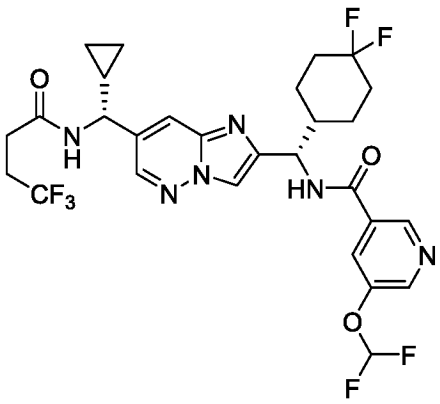


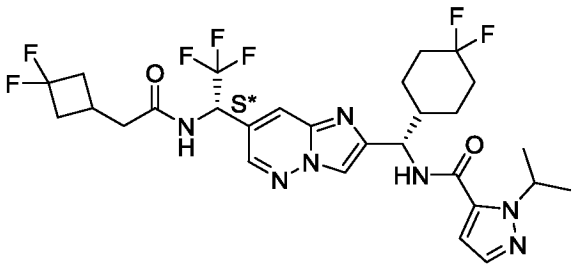


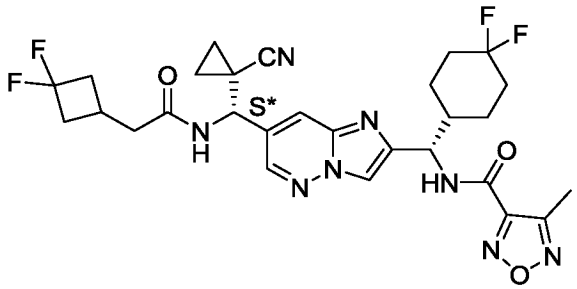


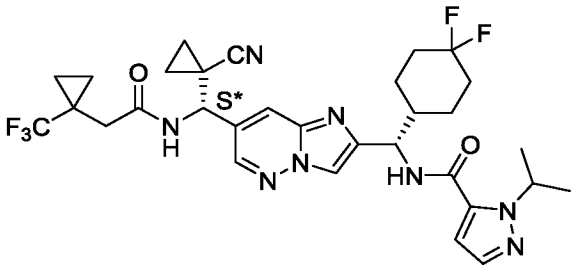


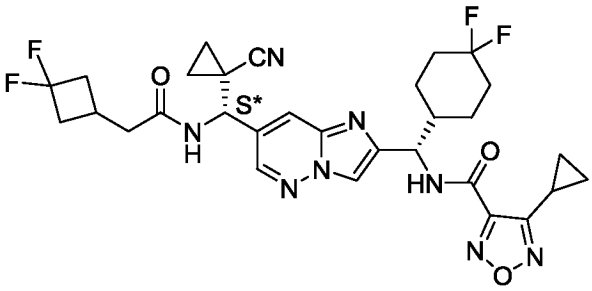


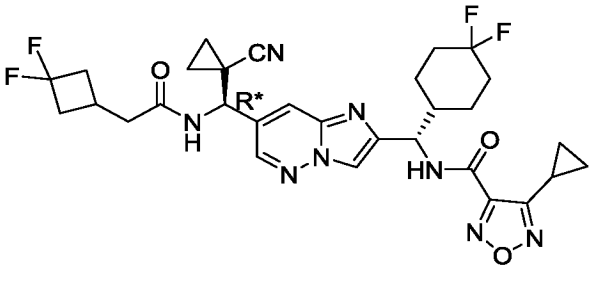


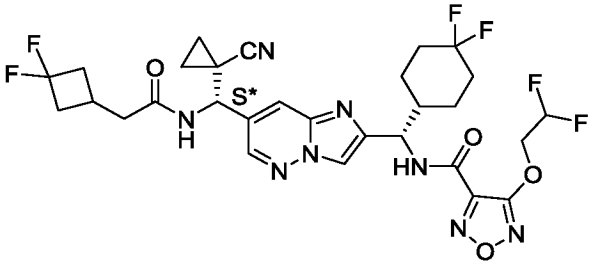


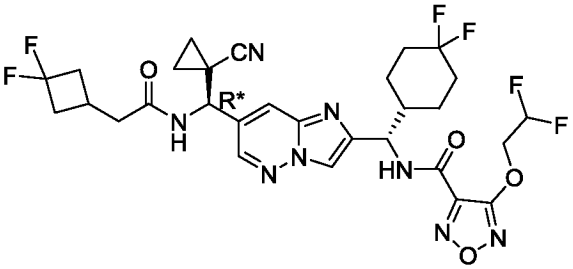


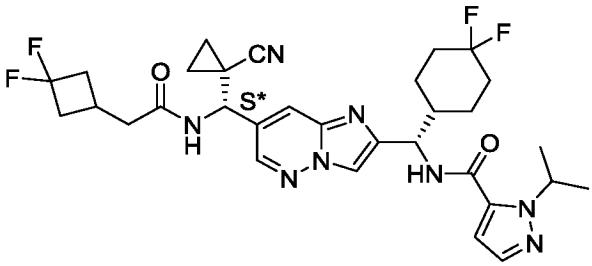


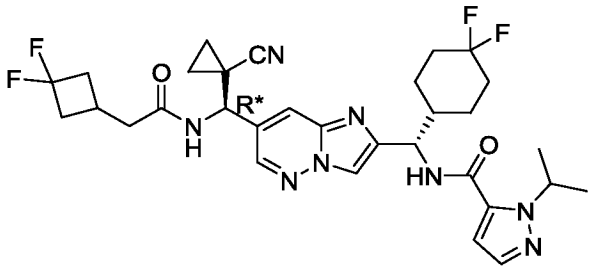


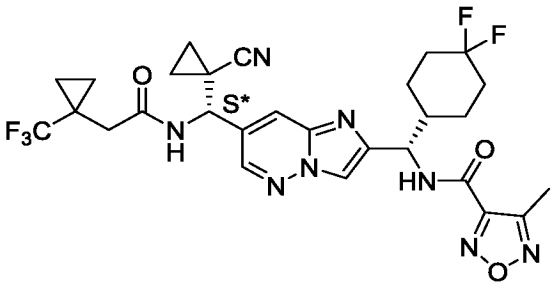


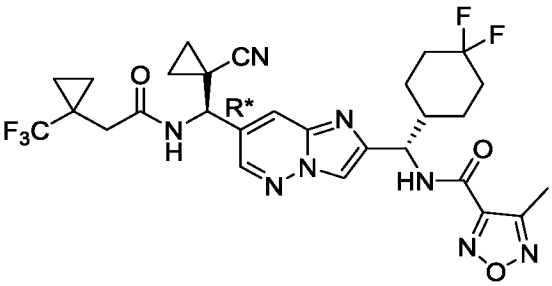


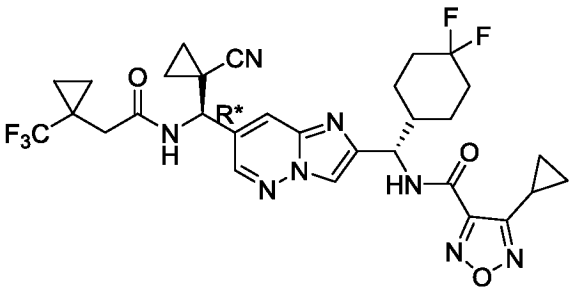












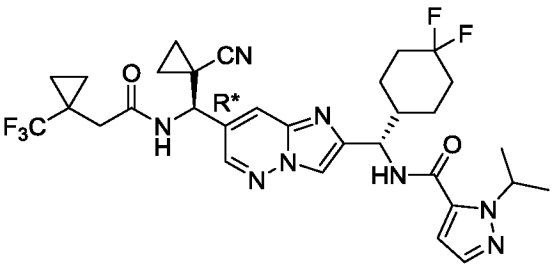
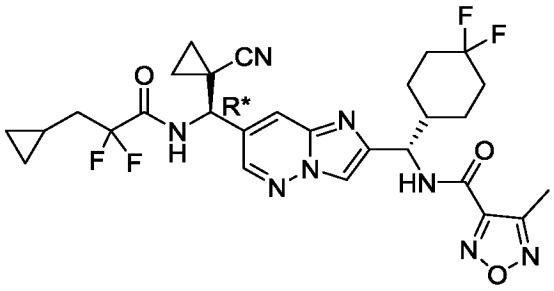
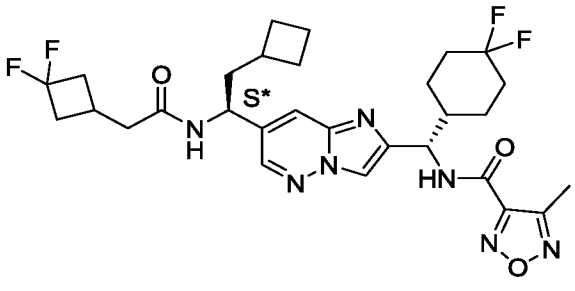
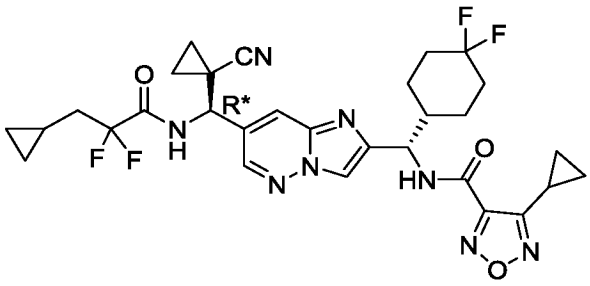
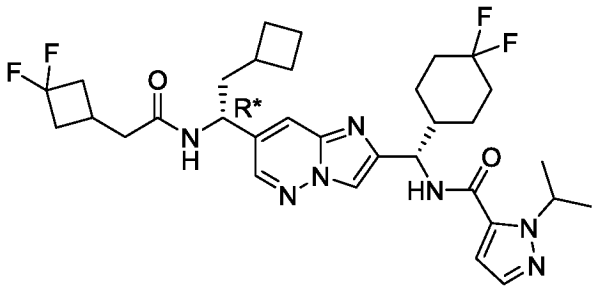


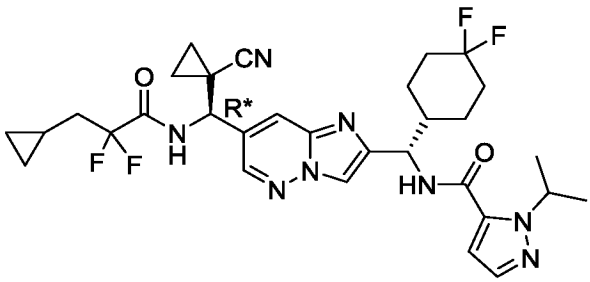
Таблица 2I

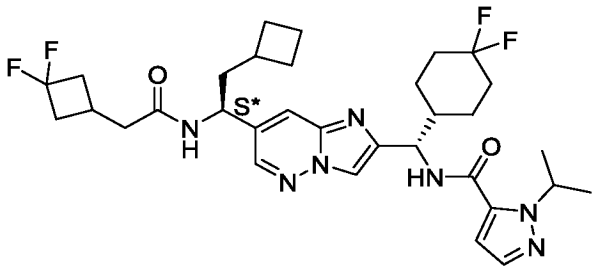


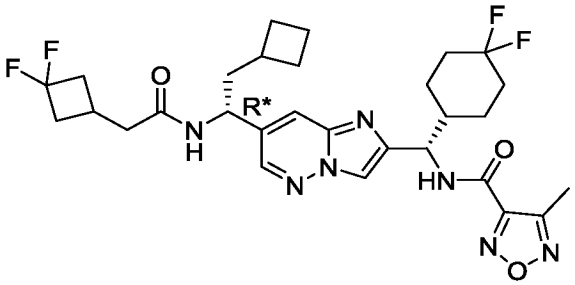


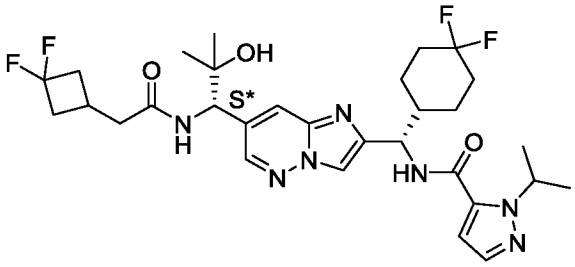


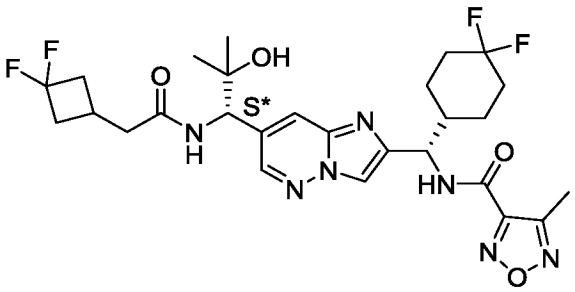


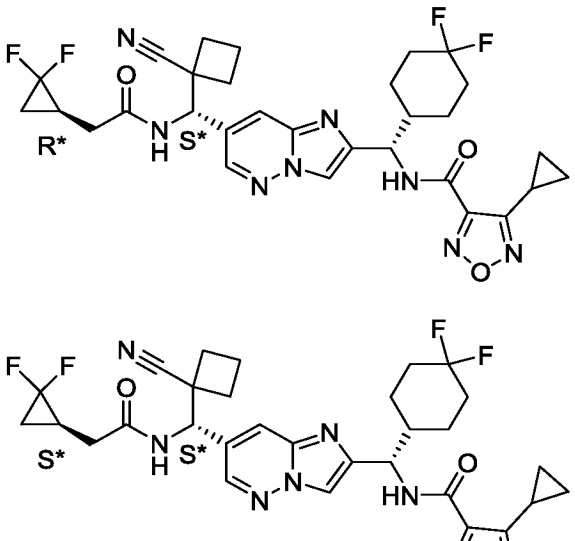


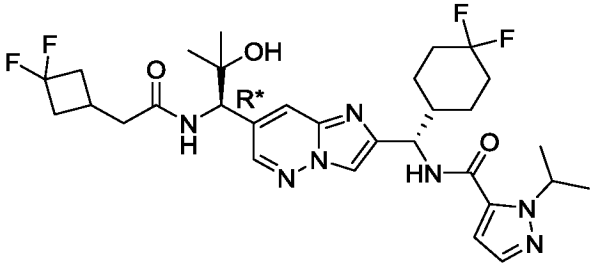


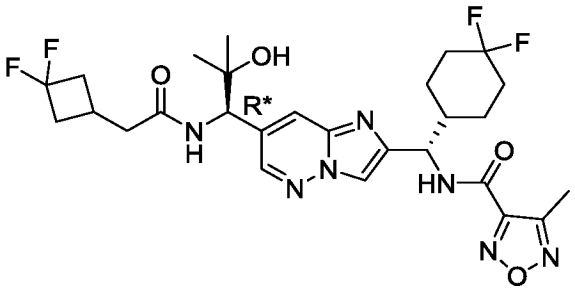


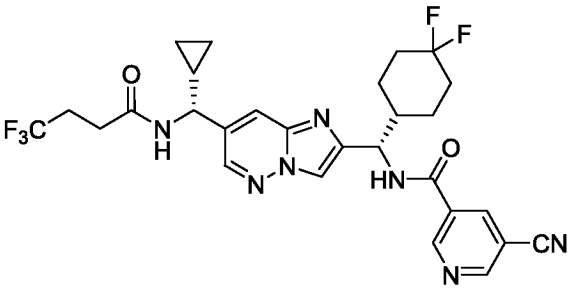


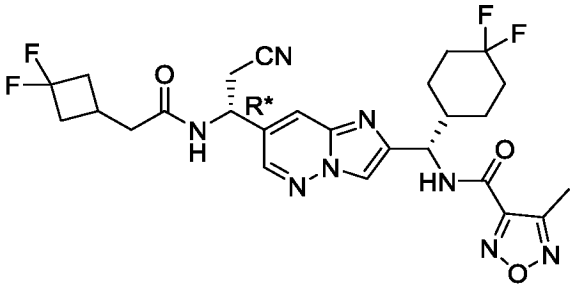


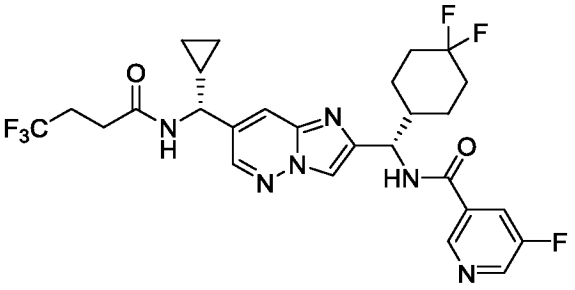


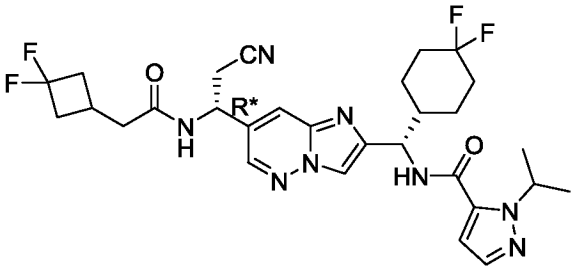


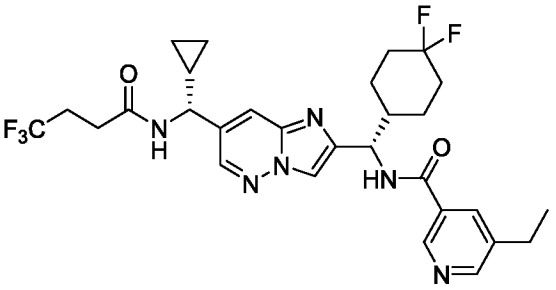


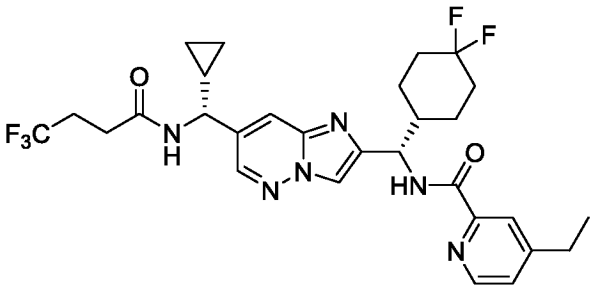


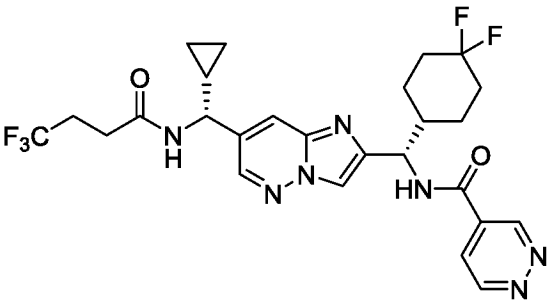


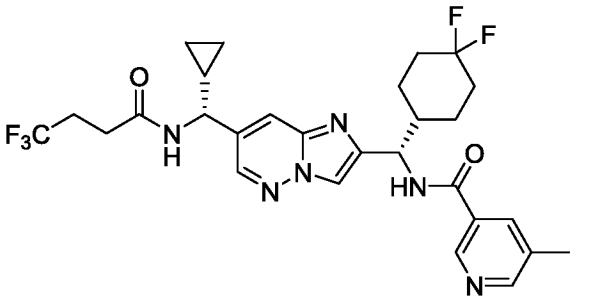


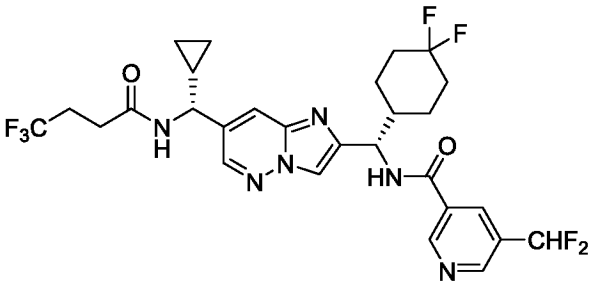


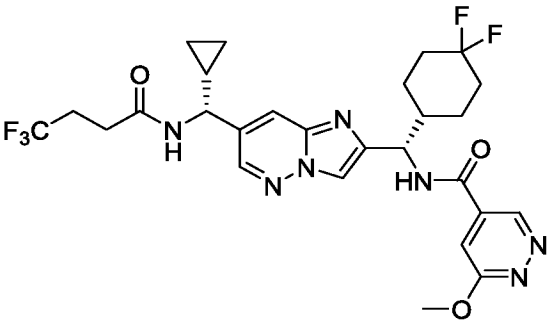












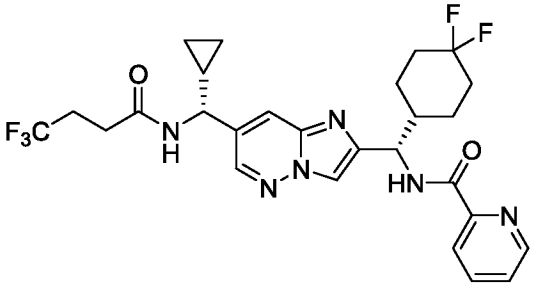
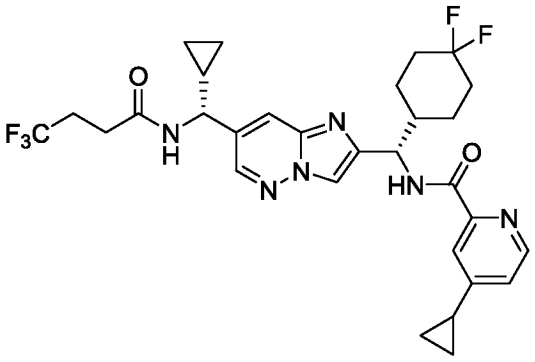
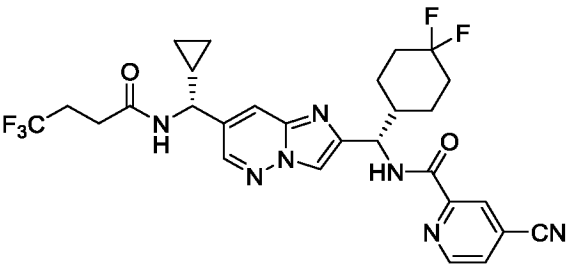
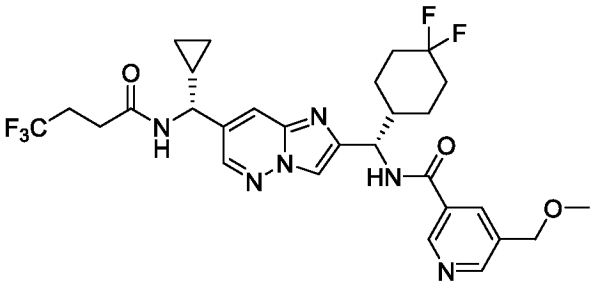
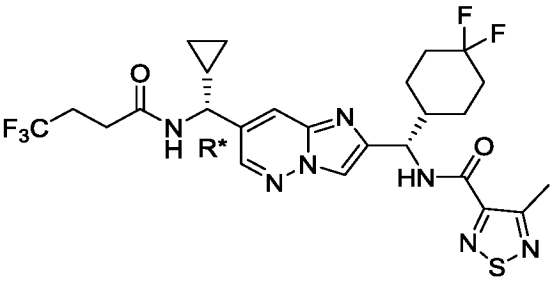


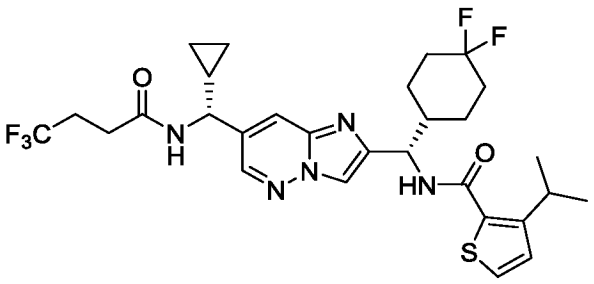
Таблица 2J

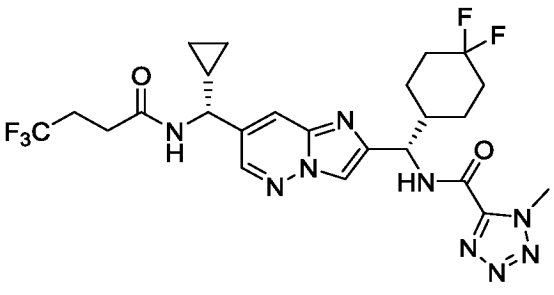


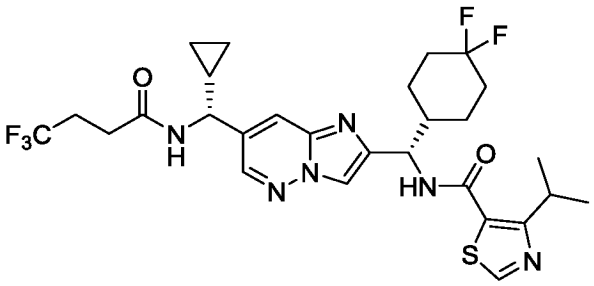


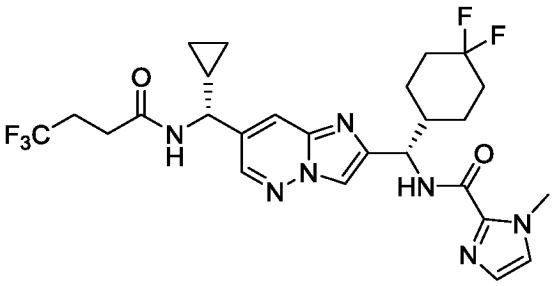


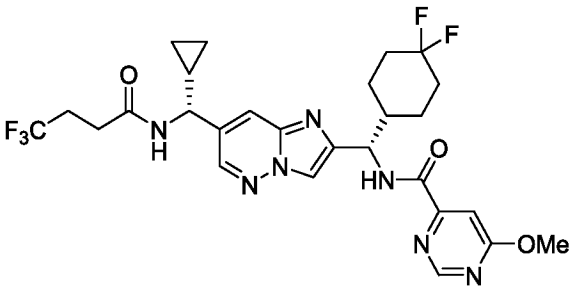


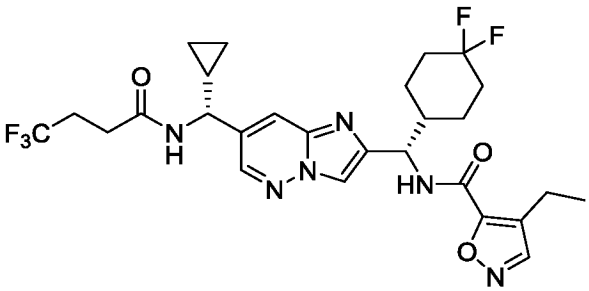


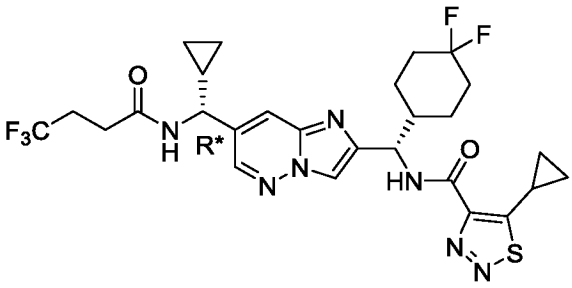


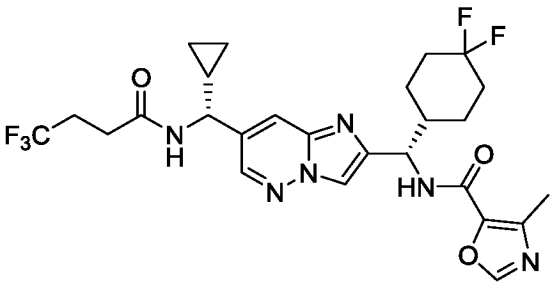


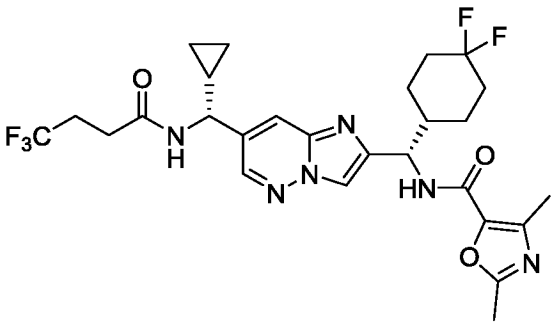


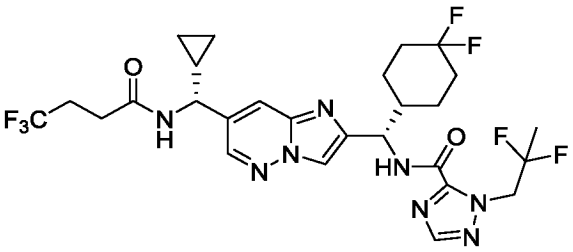


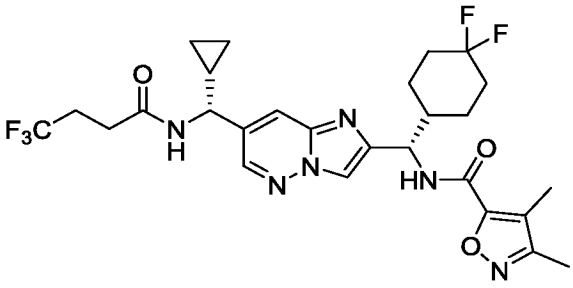


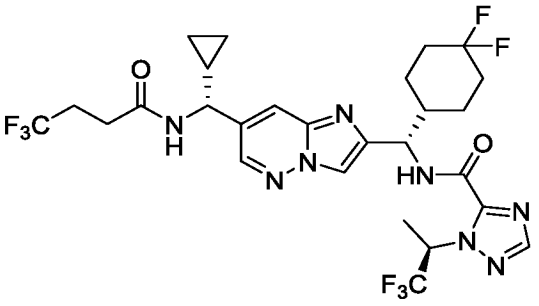


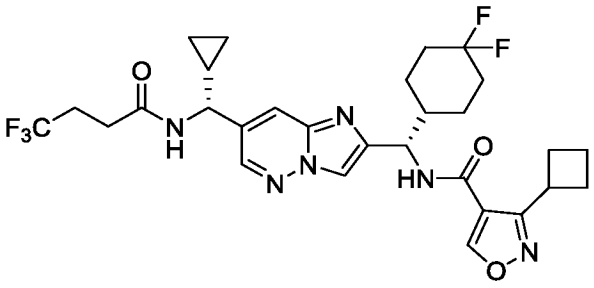


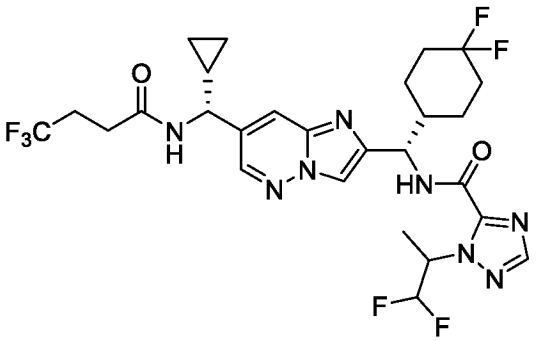


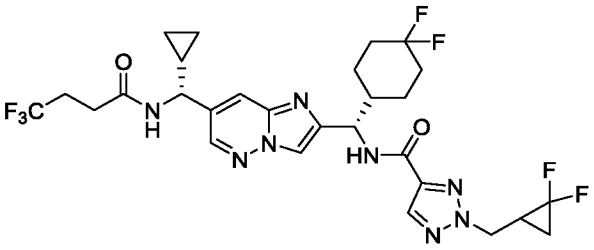


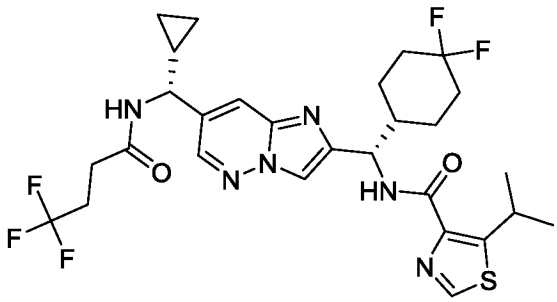


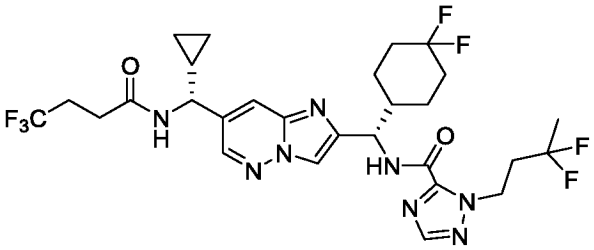


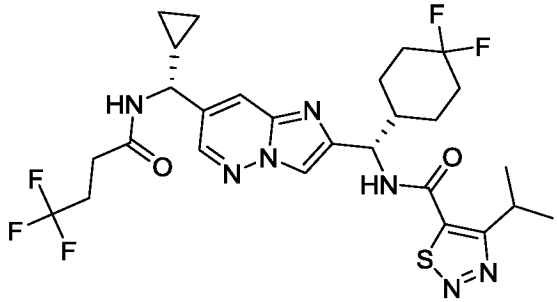


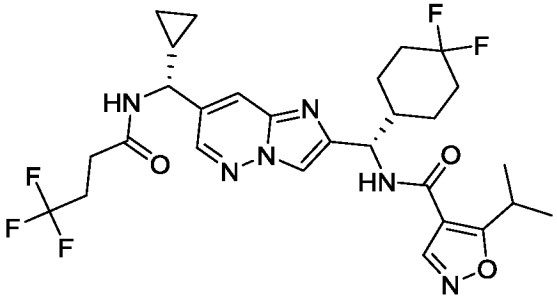


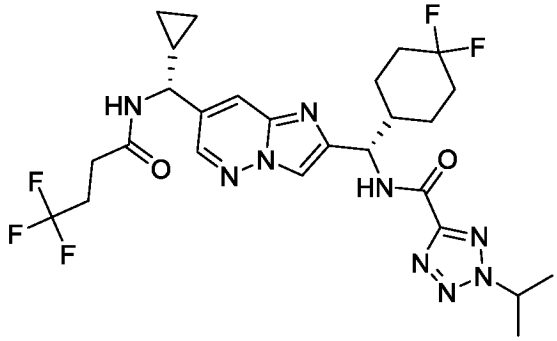












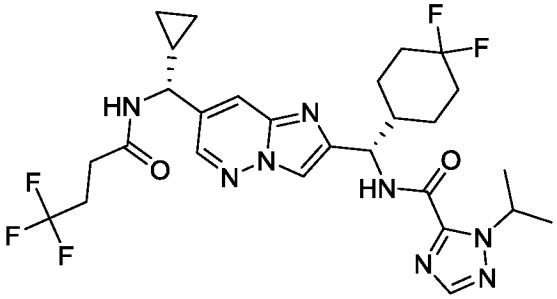
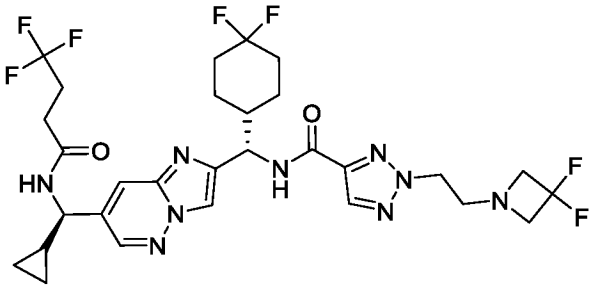
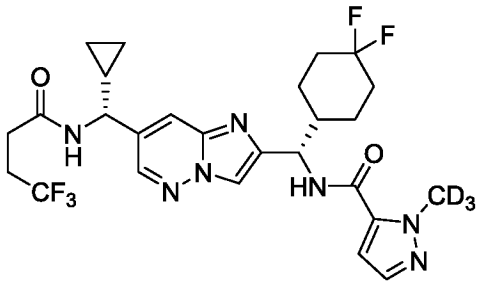
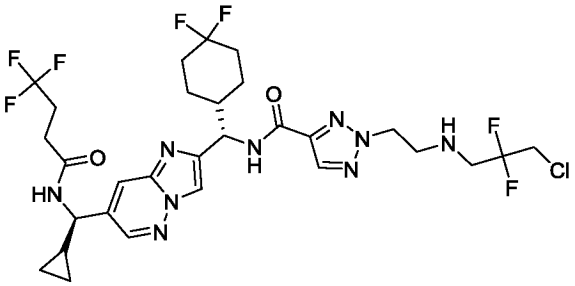
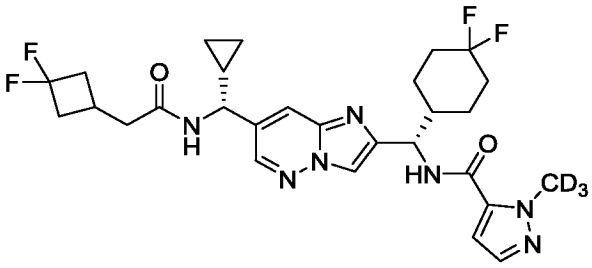


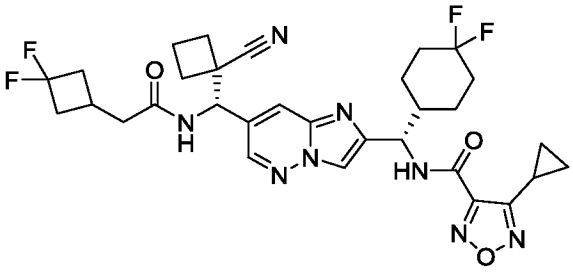
Таблица 2K

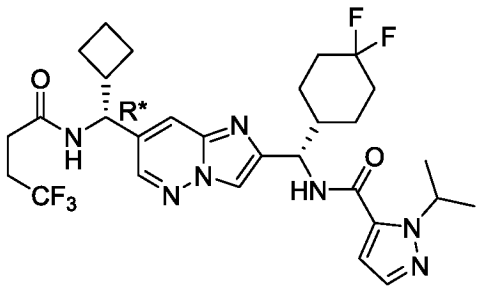


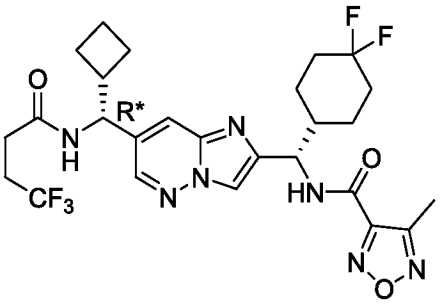


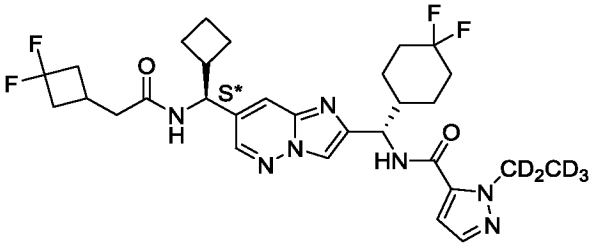


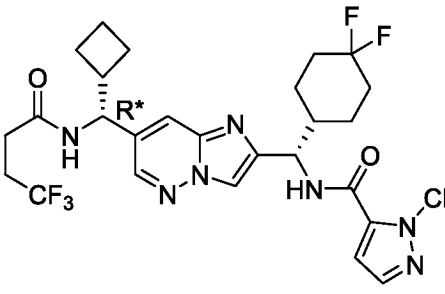


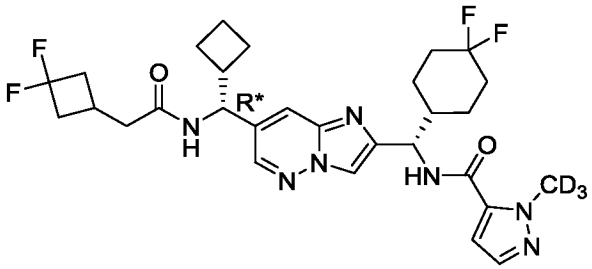


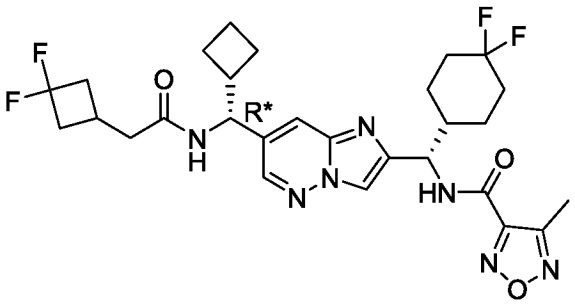


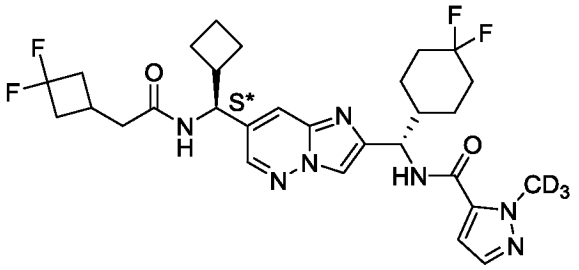


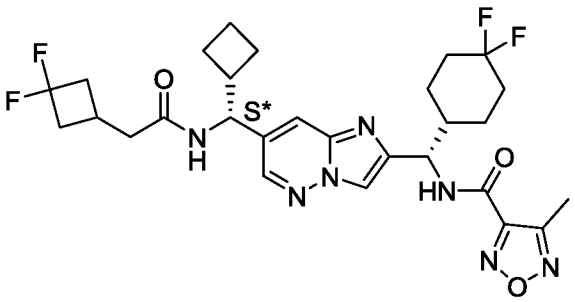


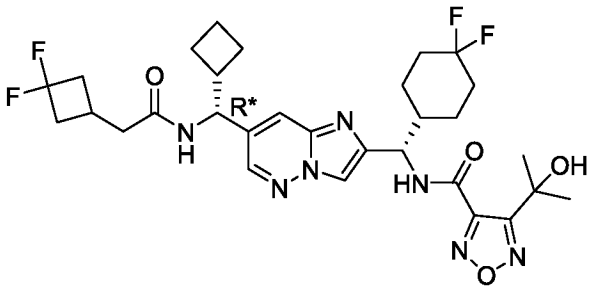


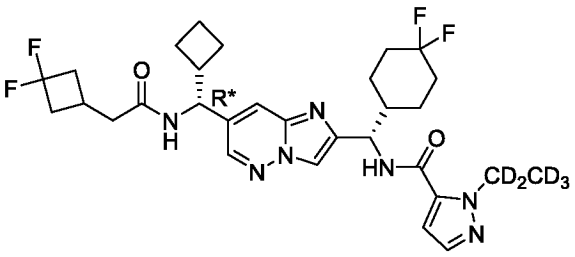


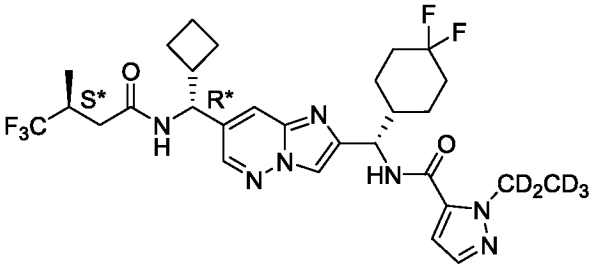


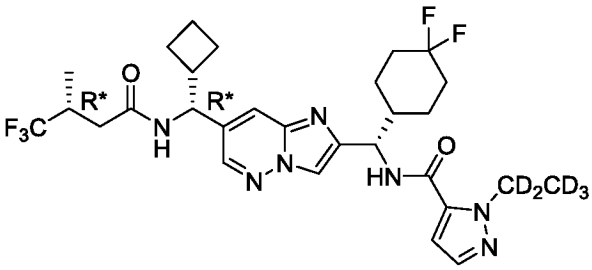


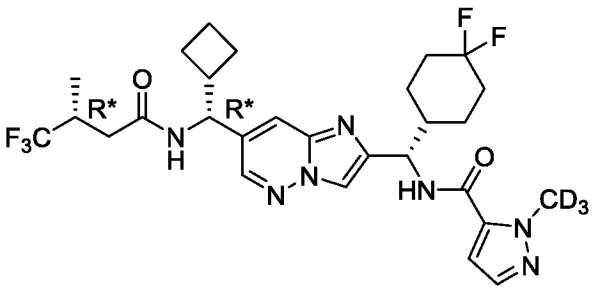


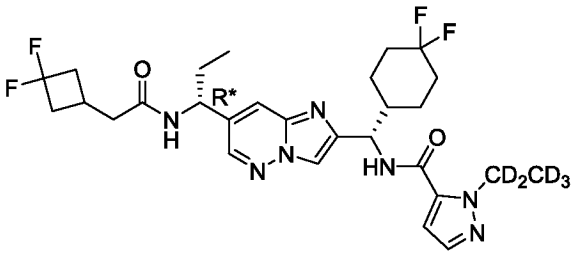


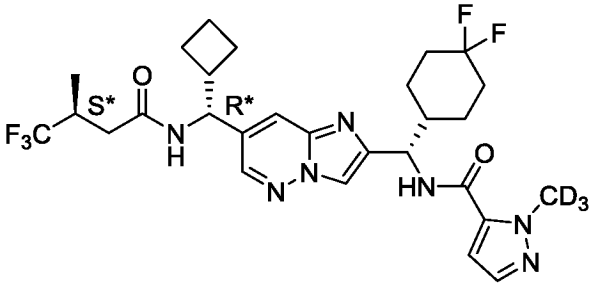


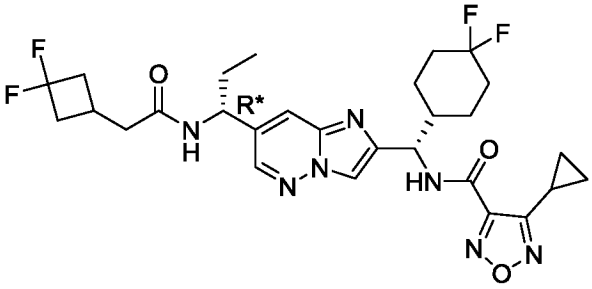


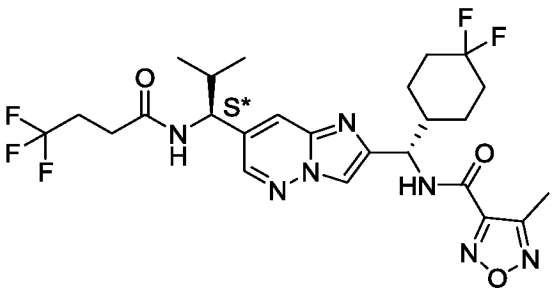


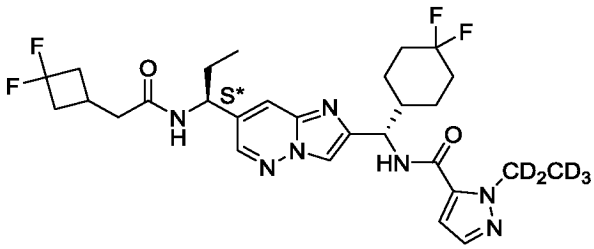


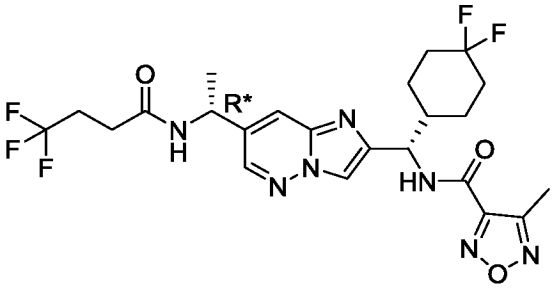












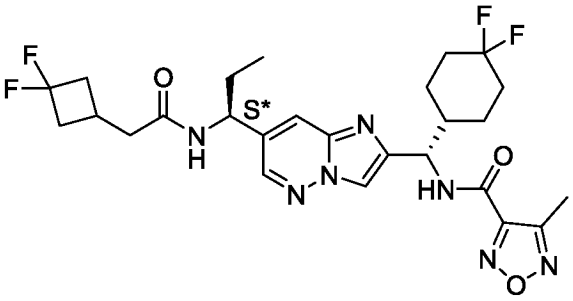
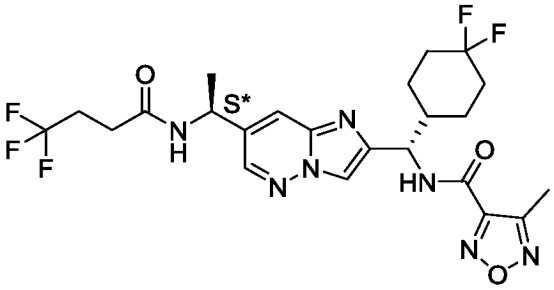
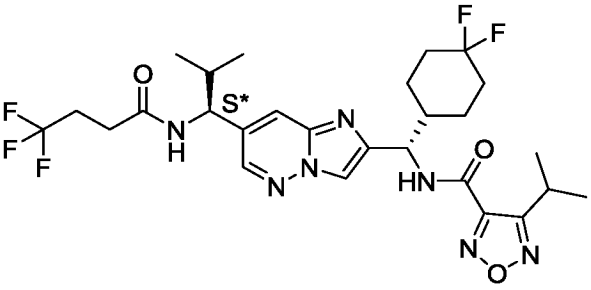
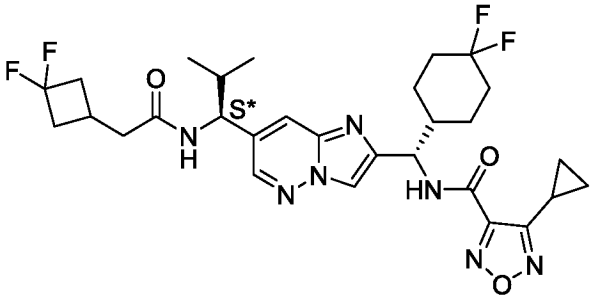
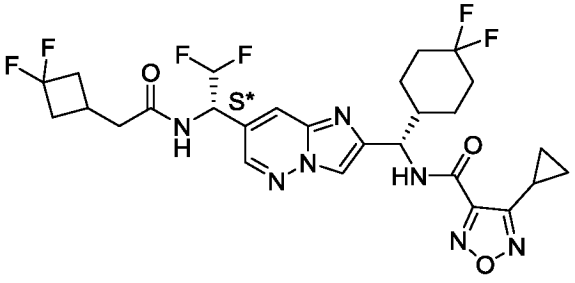


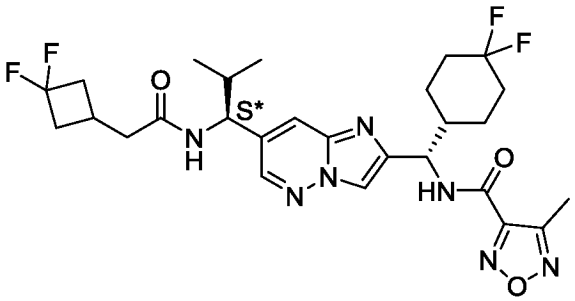
Таблица 2L

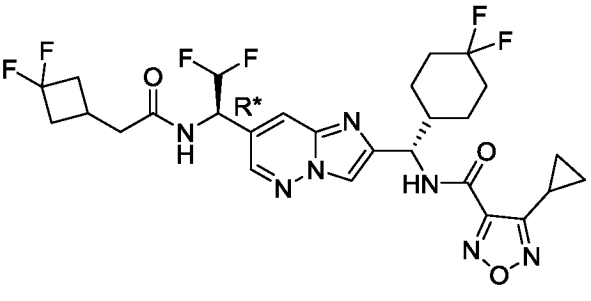


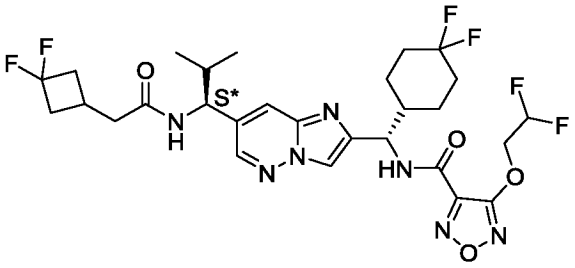


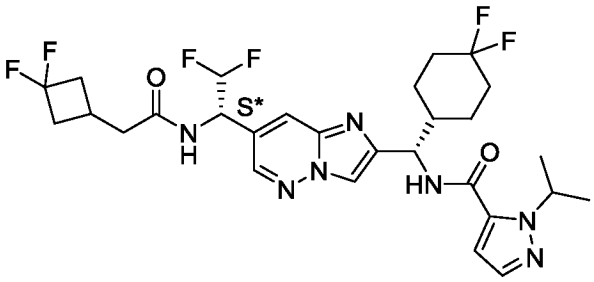


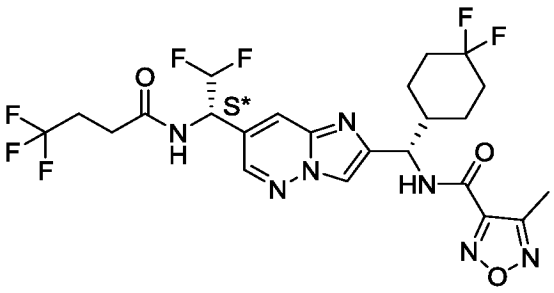


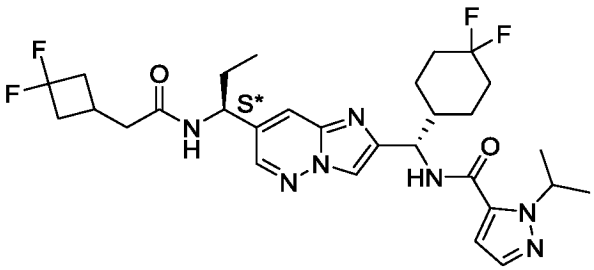


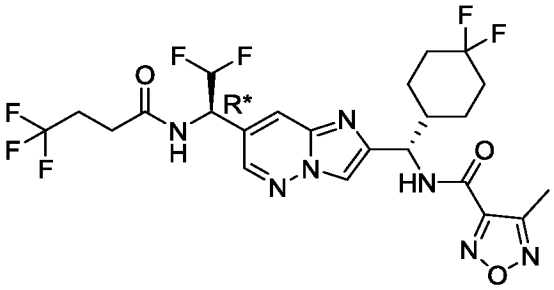


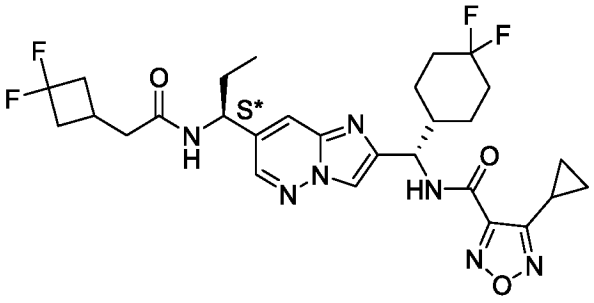


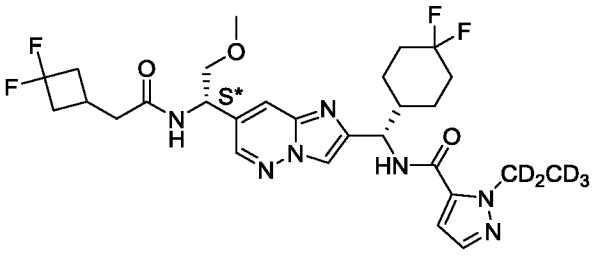


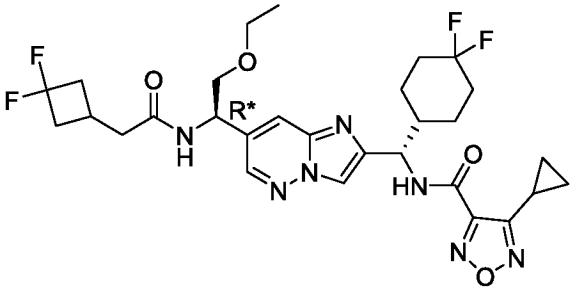


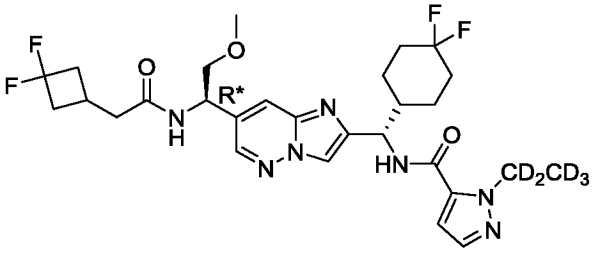


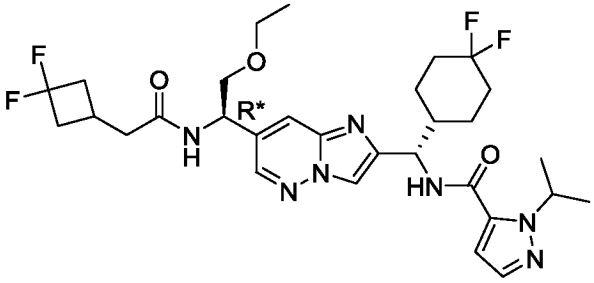


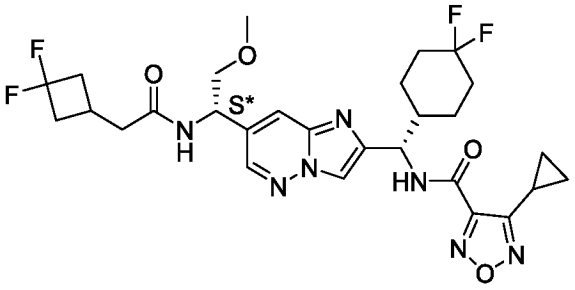


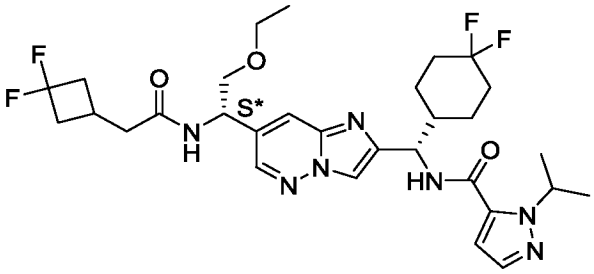


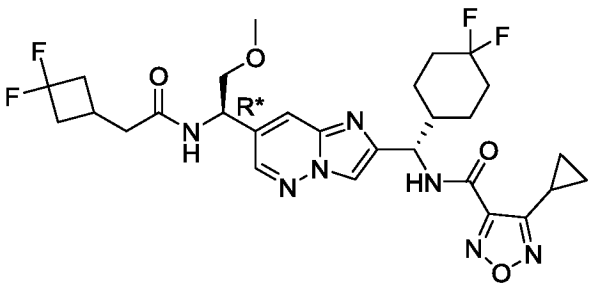


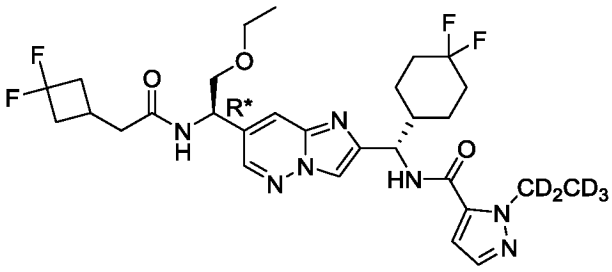


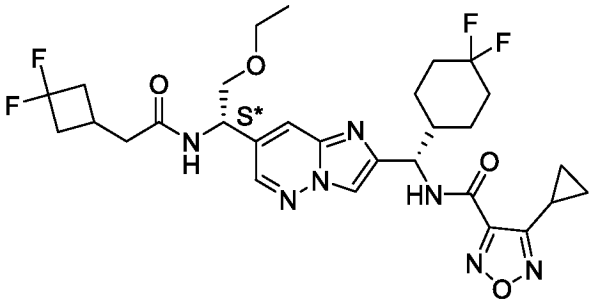


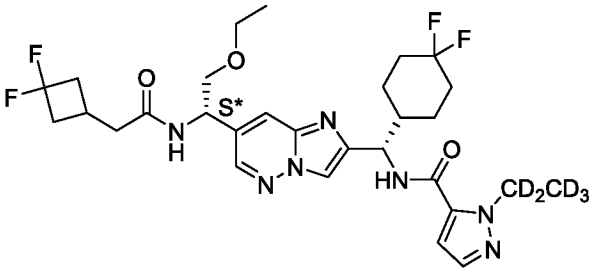


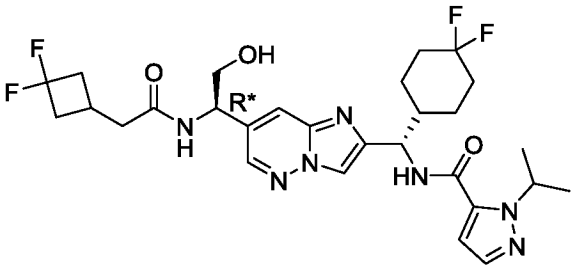


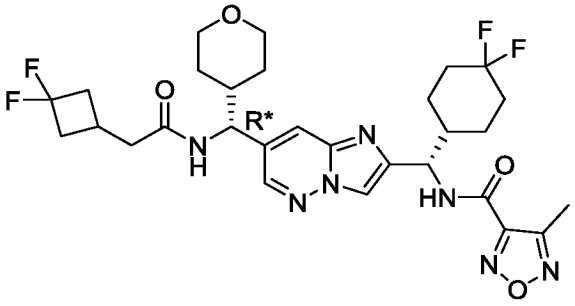












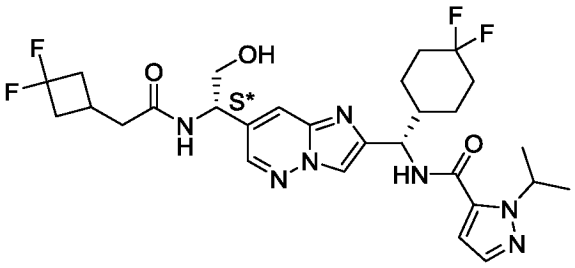
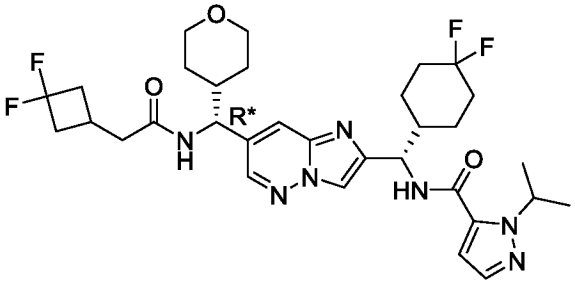
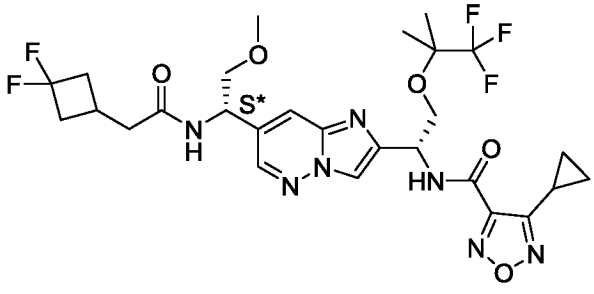
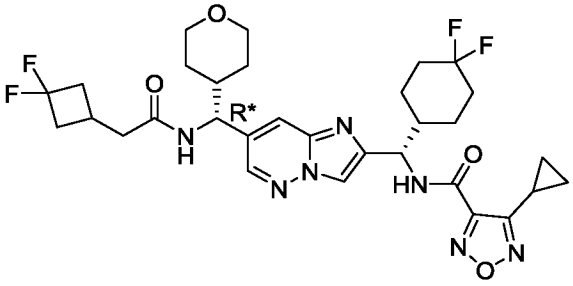
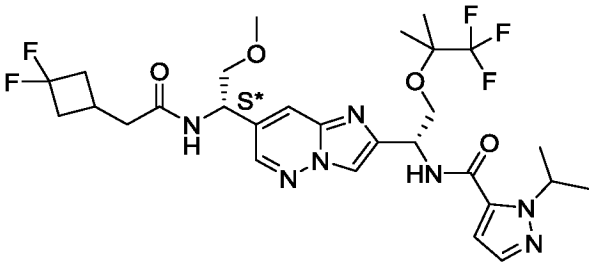


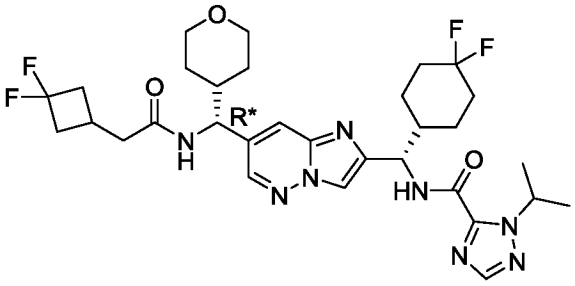
Таблица 2M

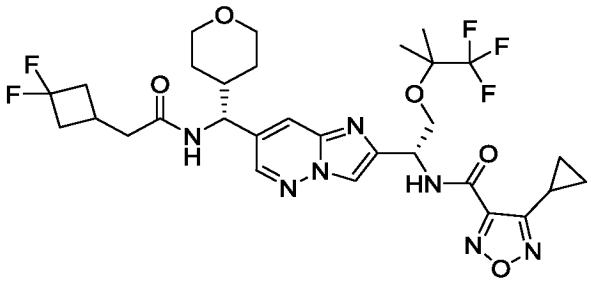


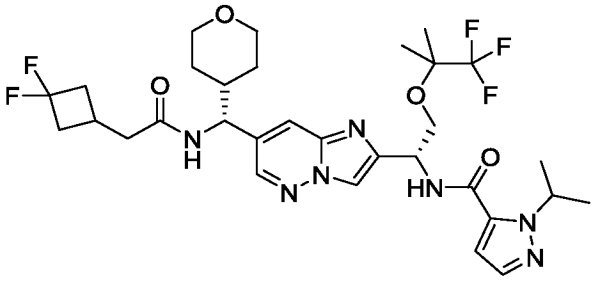


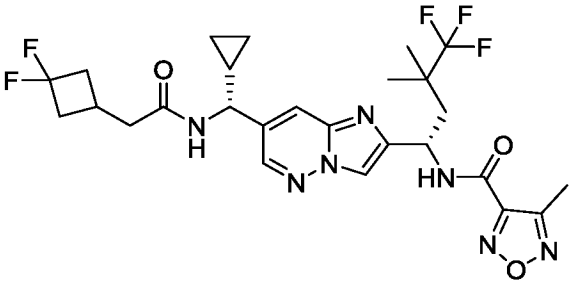


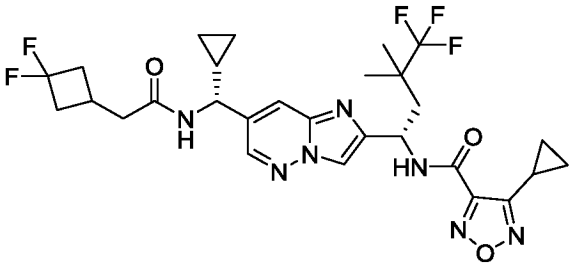


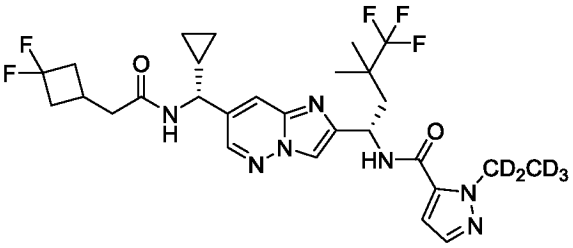


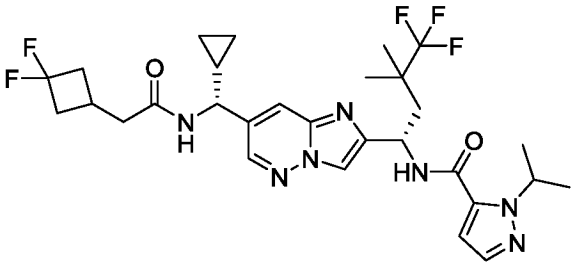


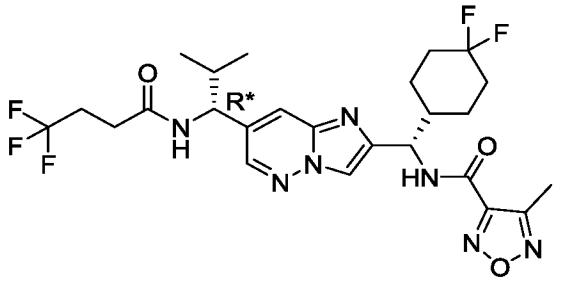






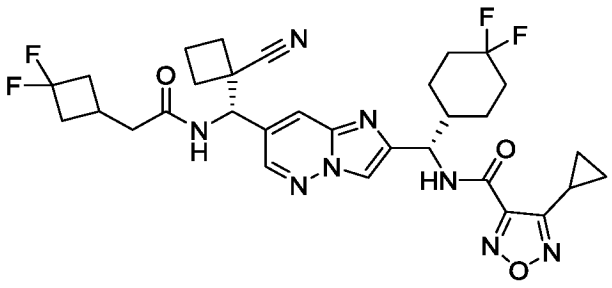




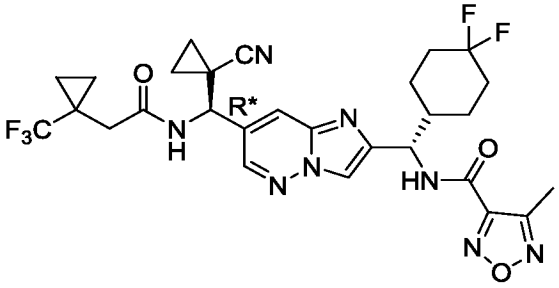


В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице 2A, таблице 2B, таблице 2C, таблице 2D, таблице 2E, таблице 2F, таблице 2G, таблице 2H, таблице 2I, таблице 2J, таблице 2K и таблице 2M.

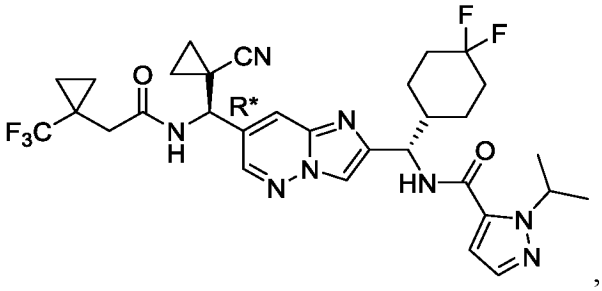
В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемая соль,



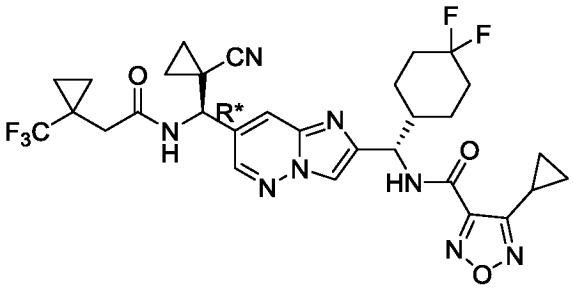
выбранное из группы, состоящей из:



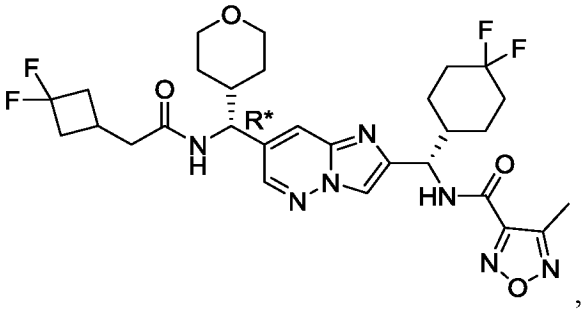
,



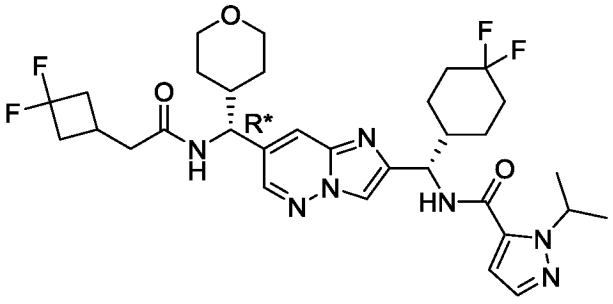
,



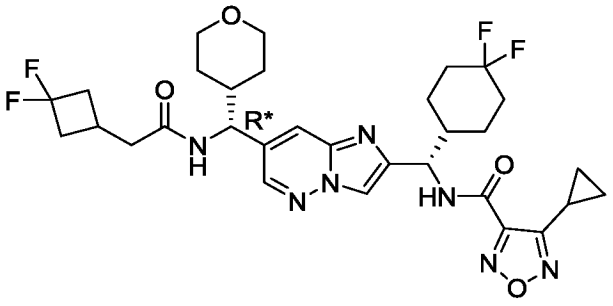
,



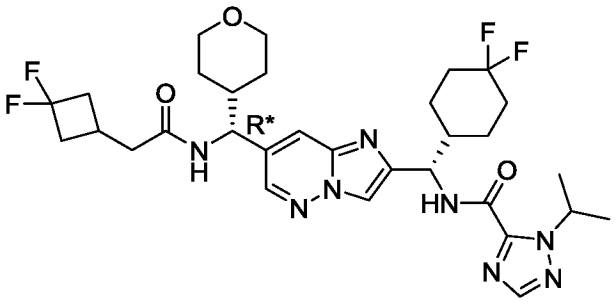
,

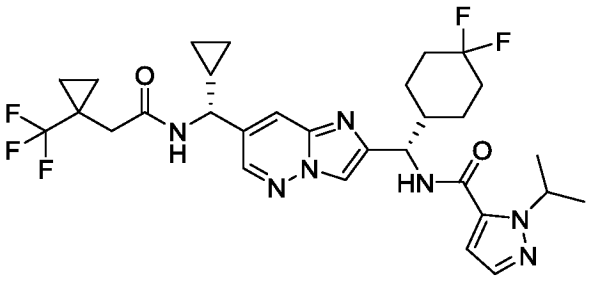


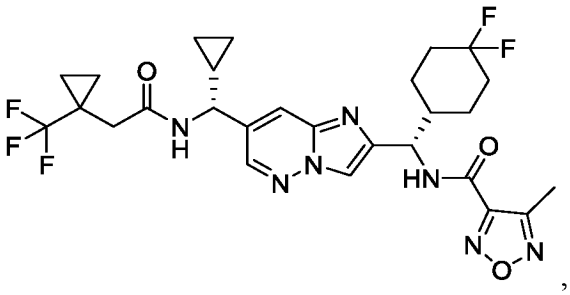
,

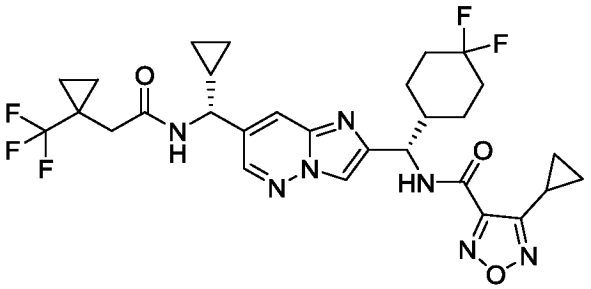


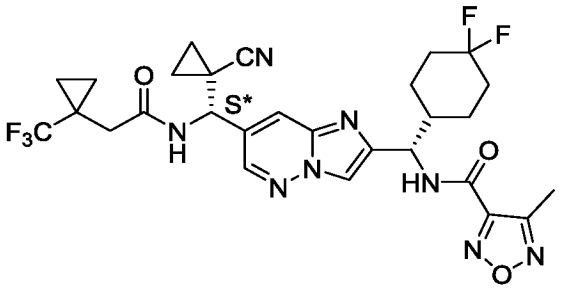
,

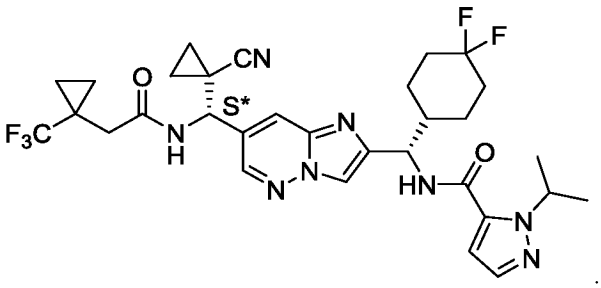

,


,

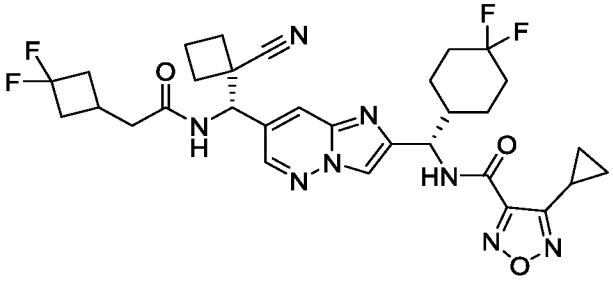

,


,

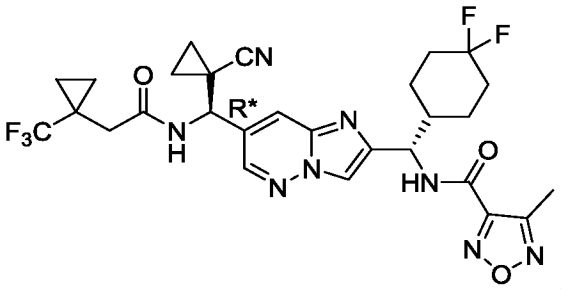

и


.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой

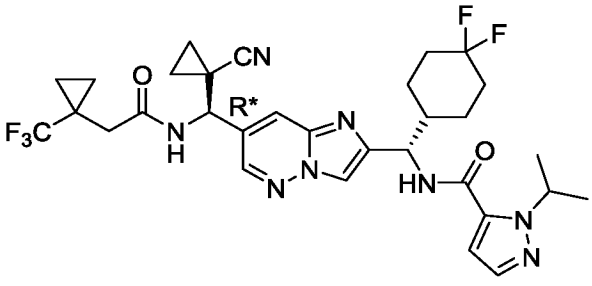

, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



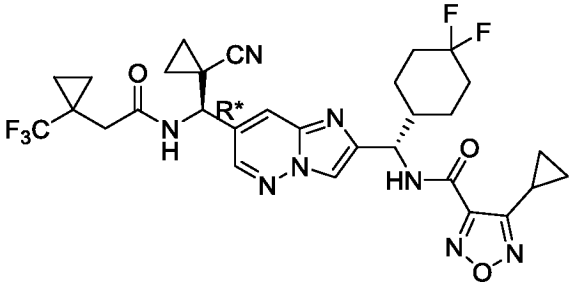
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



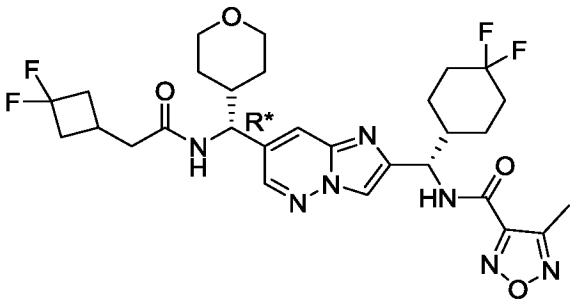
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



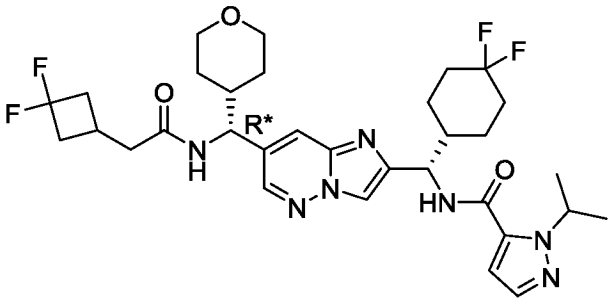
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



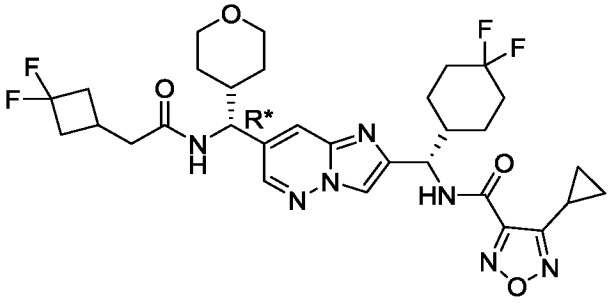
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



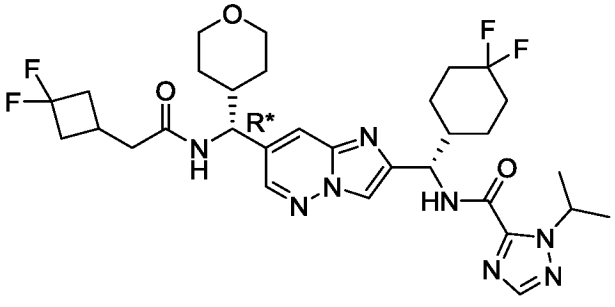
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



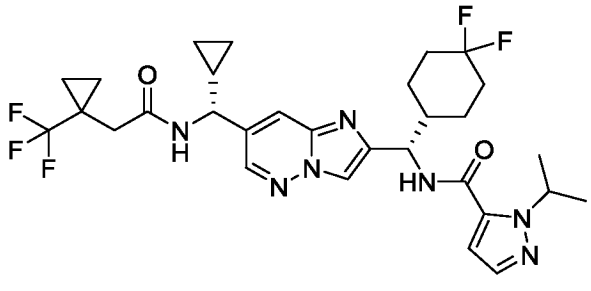
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



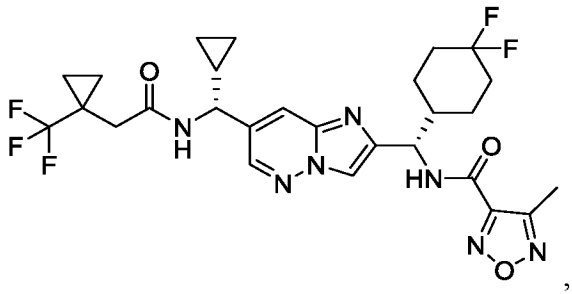
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



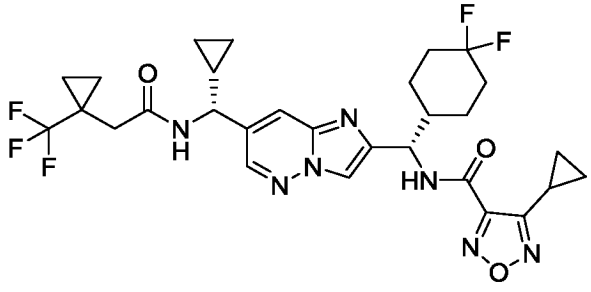
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



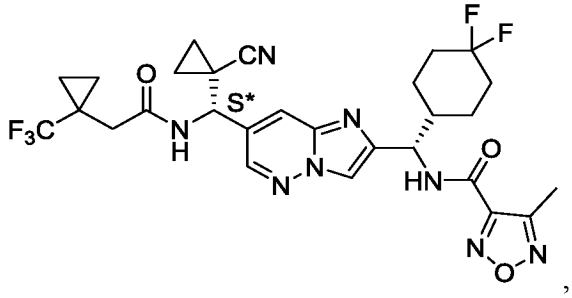
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



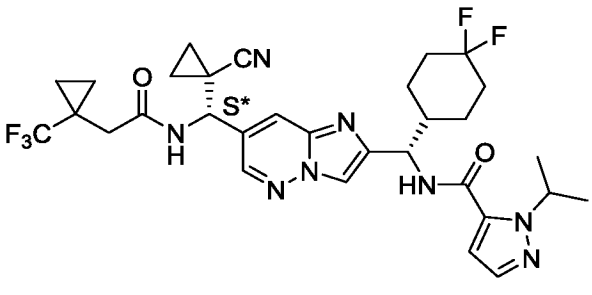
, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено соединение формулы **I'**, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения (например, таблетки или капсулы).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого носителя.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

III. Терапевтическое применение

Настоящая заявка также относится к способу лечения и/или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающему введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

Настоящая заявка также относится к способу лечения и/или облегчения il-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающему в себя введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения или облегчения il-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения il-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17

синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориатический артрит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-

17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориатический артрит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли', причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли', причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой гнойный гидраденит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли', причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой гнойный гидраденит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой буллезный пемфигоид.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой буллезный пемфигоид.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли', причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой буллезный витилиго.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой атопический витилиго.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного

воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой системную красную волчанку.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или го фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой системную красную волчанку.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения

формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой астму.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой астму.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой увеит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17a-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17a воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой увеит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного

воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17A воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально (например, в виде таблетки или капсулы).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально (например, в виде таблетки или капсулы).

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 10 мг до 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 20 мг до 200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 50 мг до 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения

формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 10 мг до 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 20 мг до 200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 50 мг до 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 10 мг до 300 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 20 мг до 200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 50 мг до 100 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, причем опосредованный IL-17 синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из: псориаза,

псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки, причем терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 10 мг до 300 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 20 мг до 200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой дозу от около 50 мг до 100 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания выбранного из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, выбранного из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или

заболевания, выбранного из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлено применение соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, выбранного из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'**, его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, причем синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза,

астмы, аллергической астмы, стероидной резистентной астмы, нейтрофильной астмы, хронического обструктивного заболевания легких, увеита, множественной миеломы и системной красной волчанки, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, причем синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, аллергической астмы, резистентной к стероидам астмы, нейтрофильной астмы, хронического обструктивного заболевания легких, увеита, множественной миеломы и системной красной волчанки, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, причем синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения или облегчения IL-17-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, причем синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, композиции или лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, описаны способы модуляции активности IL-17 у млекопитающего путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, описаны способы модуляции активности IL-17 у млекопитающего путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в настоящем документе раскрыт способ ингибирования продукции интерлейкина-17, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в настоящем документе раскрыт способ ингибирования продукции интерлейкина-17, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли.

IV Комбинированная терапия

Соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль, их композицию или лекарственное средство можно также применять в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Аналогично, соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль, их композицию или лекарственное средство можно применять в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из противовоспалительных агентов, иммуномодулирующих агентов и иммуносупрессорных агентов.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбран из группы, состоящей из:
антитела к TNFальфа, такие как инфликсимаб (Remicade®), адалимумаб (Humira®), цертолизумаб пегол (Cimzia®), голимумаб (Simponi®), этанерцепт (Enbrel®), талидомид (Immunoprin®), леналидомид (Revlimid®) и помалидомид (Pomalyst®/Imnovid®);

антитела к p40, такие как устекинумаб (Stelara®); и

антитела к p19, такие как гуселькумаб (Tremfya®), тилдракизумаб (Ilumya™/Ilumetri), рисанкизумаб (Skyrizi™) и мирикизумаб.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения опосредованного IL-17 воспалительного синдрома, расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как противовоспалительные агенты, иммуномодулирующие агенты или иммуносупрессорные агенты, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, аллергической астмы, стероидной резистентной астмы, нейтрофильной астмы, хронического обструктивного заболевания легких, увеита, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения опосредованного IL-17 воспалительного синдрома, расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как противовоспалительные

агенты, иммуномодулирующие агенты или иммуносупрессорные агенты, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, аллергической астмы, стероидной резистентной астмы, нейтрофильной астмы, хронического обструктивного заболевания легких, увеита, множественной миеломы и системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения опосредованного IL-17 воспалительного синдрома, расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как противовоспалительные агенты или иммуносупрессорные агенты, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит. В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованный IL-17 воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления опосредованный IL-17 воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления опосредованный IL-17 воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, представлен способ лечения и/или облегчения опосредованного IL-17 воспалительного синдрома, расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли, его композиции или лекарственного средства в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как противовоспалительные агенты или иммуносупрессорные агенты, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит. В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованный IL-17

воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления опосредованный IL-17 воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления опосредованный IL-17 воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

Схема применения

При использовании в качестве модуляторов IL-17A соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в эффективном количестве в пределах диапазона доз от около 0,5 мг до около 1 г, предпочтительно от около 0,5 мг до около 500 мг, однократно или в несколько приемов в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет от около 5 мг до 400 мг. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет от около 10 мг до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295 или 300 мг соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 300, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет от около 10 мг до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах

осуществления дозировка составляет около 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295 или 300 мг соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет около 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг соединения формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 10 мг до 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 20 мг до 200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 50 мг до 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 10 мг до 300 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 20 мг до 200 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 50 мг до 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 10 мг до 300 мг BID. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически

приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 20 мг до 200 мг BID. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 50 мг до 100 мг BID.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 10 мг до 300 мг BID. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 20 мг до 200 мг BID. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I'** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве в пределах дозированного диапазона от около 50 мг до 100 мг BID.

На вводимую дозу будут влиять такие факторы, как способ введения, состояние здоровья, масса тела и возраст пациента, периодичность лечения и наличие сопутствующих и не связанных типов лечения.

Специалисту в данной области также очевидно, что терапевтически эффективная доза соединений настоящего изобретения или их фармацевтической композиции будет варьировать в зависимости от желаемого эффекта. Следовательно, специалист в данной области может легко определить оптимальные дозы для введения, и они будут варьировать в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, концентрации препарата и степени прогрессирования состояния заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая возраст пациента, массу тела, рацион питания и время введения, приводят к необходимости корректировки дозы до соответствующего терапевтического уровня. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Несомненно, возможны индивидуальные случаи, требующие применения более высоких или более низких диапазонов доз, которые входят в объем данного изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли

Фармацевтически приемлемые кислые/анионные соли включают в себя, без ограничений, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и триэтиодид. Органические или неорганические кислоты также включают, без ограничений, йодистоводородную, перхлорную, серную, фосфорную, пропионовую, гликолевую, метансульфоновую, гидроксиэтансульфоновую, щавелевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, сахариновую или трифторуксусную кислоту.

Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают в себя, без ограничений, соли алюминия, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (также известен как трис(гидроксиметил)аминометан, трометан или «ТРИС»), соли аммония, бензатин, *трет*-бутиламин, соли кальция, кальция глюконат, кальция гидрохлорид, хлорпрокаин, холин, холина бикарбонат, холина хлорид, циклогексиламин, диэтаноламин, этилендиамин, соли лития, LiOMe, L-лизин, соли магния, меглумин, NH_3, NH_4OH, *N*-метил-D-глюкамин, пиперидин, соли калия, калия-*трет*-бутоксид, калия гидрохлорид (водн.), прокаин, хинин, соли натрия, натрия карбонат, натрия-2-этилгексаноат, натрия гидроксид, триэтаноламин или соли цинка.

Фармацевтические композиции

Соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль можно составлять в фармацевтические композиции, содержащие любой известный фармацевтически приемлемый носитель. Соединения формулы **I'** или их фармацевтически приемлемые соли можно таким же образом составлять в фармацевтические композиции, содержащие любой известный фармацевтически приемлемый носитель. Примеры носителей включают в себя, без ограничений, любые приемлемые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и изотоничные агенты. Примеры эксципиентов, которые также могут представлять собой

компоненты состава, включают в себя наполнители, связующие вещества, разрыхляющие агенты и смазывающие вещества.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы **I** включают в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли, образованные из неорганических или органических кислот или оснований. Аналогично фармацевтически приемлемые соли соединений формулы **I'** также включают в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли, образованные из неорганических или органических кислот или оснований. Примеры таких кислотно-аддитивных солей включают ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат, цитрат, камфорат, додецилсульфат, гидрохлорид, гидробромид, лактат, малеат, метансульфонат, нитрат, оксалат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфат и тартрат. Основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрий и калий, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли органических оснований, такие как дициклогексаминовые соли, а также соли аминокислот, таких как аргинин. Кроме того, основные азотсодержащие группы могут переводиться в четвертичное состояние с помощью, например, алкилгалогенидов.

Фармацевтические композиции изобретения можно вводить любыми способами, подходящими для намеченной цели. Примеры включают парентеральное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, трансдермальное, местное, буккальное введение или закапывание в глаза. Альтернативно или одновременно возможно пероральное введение. Приемлемые растворимые составы для парентерального введения включают в себя водные растворы активных соединений в водорастворимой форме, например, водорастворимые соли, кислые растворы, щелочные растворы, растворы в воде с добавлением декстрозы, изотонические углеводные растворы и комплексы включения с циклодекстрином.

Также в настоящем изобретении раскрыт способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя смешивание фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений формулы **I** или его фармацевтически приемлемой солью. Дополнительно в настоящем изобретении раскрыт способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя смешивание фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений формулы **I'** или его фармацевтически приемлемой солью. Кроме того, настоящая заявка включает в себя фармацевтические

композиции, полученные путем смешивания фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

СОКРАЩЕНИЯ

Здесь и в остальном тексте заявки могут применяться приведенные ниже сокращения.

Å	Ангстрем
Ac	ацетил
acac	ацетилацетон
ACN	ацетонитрил
BAST	Бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид
Boc	*трет*-бутилоксикарбонил
уш.	уширенный
Bs	*пара*-бромфенилсульфонил (брозил)
Bu	бутил
Bz	бензоат
CAM	молибдат аммония церия
COD или cod	циклооктадиен
δ	химический сдвиг ЯМР в частях на миллион в сторону от стандарта
д	дублет
д	день (дни)
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM —	дихлорметан;
DEA	диэтиламин
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIPEA	*N*,*N*-диизопропилэтиламин (основание Хюнига)
DMA	*N*,*N*-диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин

DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMP	периодинан Десса-Мартина
ДМСО	диметилсульфоксид
DPPE	этиленбис(дифенилфосфин)
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ELSD	испарительный детектор светового рассеяния
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорида
ИЭР —	ионизация электрораспылением;
Et	этил
EtOAc	этилацетат
Fmoc	флуоренилметилоксикарбонил
г	грамм (-ы)
ч	час (-ы)
HATU	*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)--*N*,*N*,*N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBt	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
i	изо
J	константа связи (ЯМР-спектроскопия)
л	литр (-ы)
ЖХ	жидкостная хроматография
LDA	диизопропиламид лития
м	милли или мультиплет
m/z	отношение массы к заряду
M^+	родительский молекулярный ион
M	молярный (моль/л) или мега
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
мин	минута (-ы)

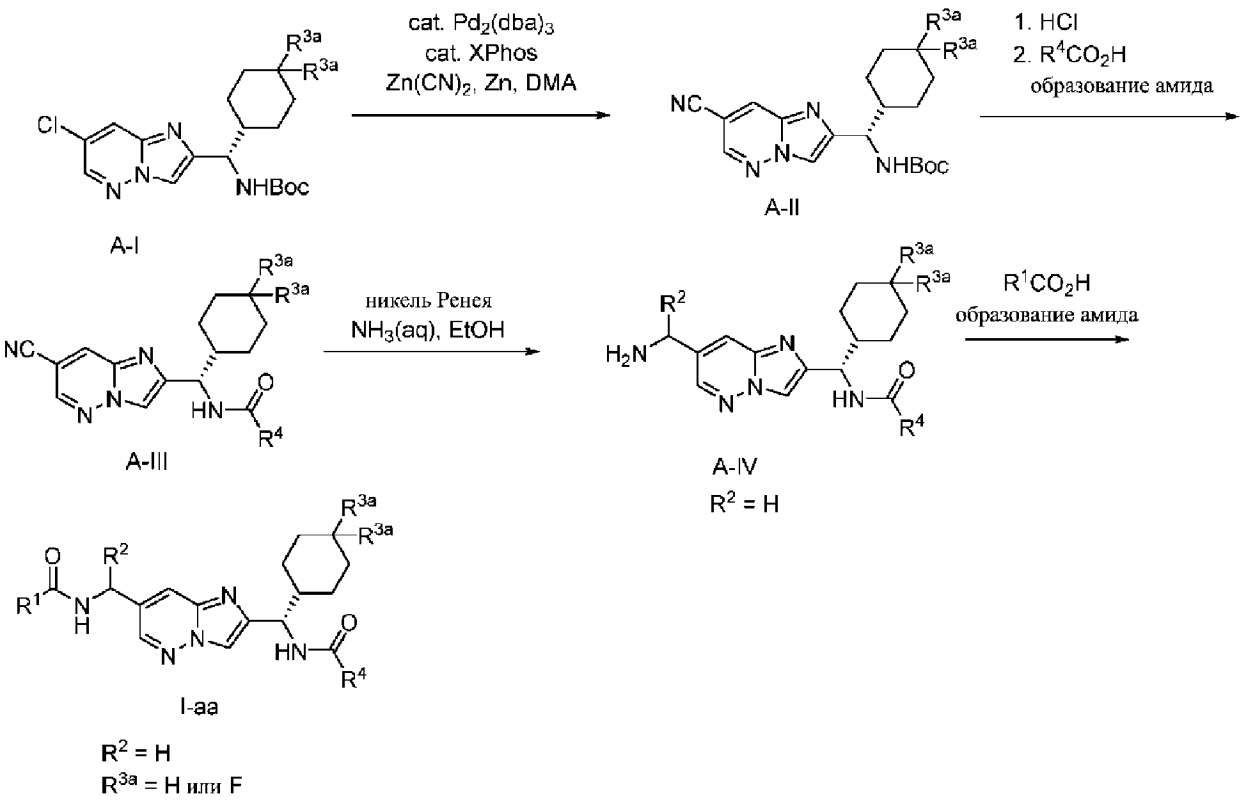
мк	микро
Ms —	метансульфонил;
MS —	масс-спектрометрия;
MTBE	*трет*-бутилметиловый эфир
NCS	*N*-хлорсукцинимид
н.	нормальный
н	нано
N	нормальная (эквивалентная концентрация)
NMM	*N*-метилморфолина
ЯМР —	ядерный магнитный резонанс;
NPA	*n*-пропиламин
Pd/C	палладий на угле
Ph	фенил
PPTS	пиридина п-толуолсульфонат
Pr	пропил
Psi	фунты на квадратный дюйм
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1′-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
к	квадруплет
Сегнетова соль	тартрат натрия калия
к. т.	комнатная температура
RuPhos PD G3	(2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропокси-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
с	синглет
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
t	*трет*
т	триплет
TBAT	тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликат
TBD	триазабициклодецен
TEA	триэтиламин
TFA —	трифторуксусная кислота;
THF —	тетрагидрофуран;

ТСХ —	тонкослойная хроматография;
TMP	тетраметилпиперидинил
Ts	*пара*-толуолсульфонил (тозил)
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил
XPhos Pd G1	(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил)]палладия(II) хлорид, (Xphos) палладий(II) фенетиламина хлорид, хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил)]палладий(II)
XtalFluor-E®	тетрафторборат (диэтиламино)дифторсульфония

В некоторых вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, представлены способы и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, которые будут полезны для получения соединения по данному описанию или его фармацевтически приемлемых солей.

ОБЩИЕ СХЕМЫ

Схема 1



Некоторые соединения формулы **I-aa** в настоящем изобретении можно получить, например, в соответствии со **схемой 1**. Цианирование **A-I** с использованием реагентов, таких как цианид цинка в присутствии катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, позволяет получить нитрилы **A-II**. Удаление Boc-группы в кислых условиях, таких как водная хлористоводородная кислота, давала амин, который затем соединяли с карбоновой кислотой посредством использования связующего агента, такого как HATU или EDCI, в присутствии основания, такого как DIPEA, в растворителе, таком как DMF, MeCN или DCM, с добавкой, такой как HOBt, или без нее, с получением амидов **A-III**. Восстановление нитрила **A-III** с водородом в присутствии катализатора, такого как никель Ренея, позволяет получить соответствующие первичные амины **A-IV**, которые могут быть соединен с карбоновыми кислотами способом, аналогичным превращению **A-II** в **A-III** с получением соединений общей структуры **I-aa**, показанной на схеме **1**.

Схема 2a

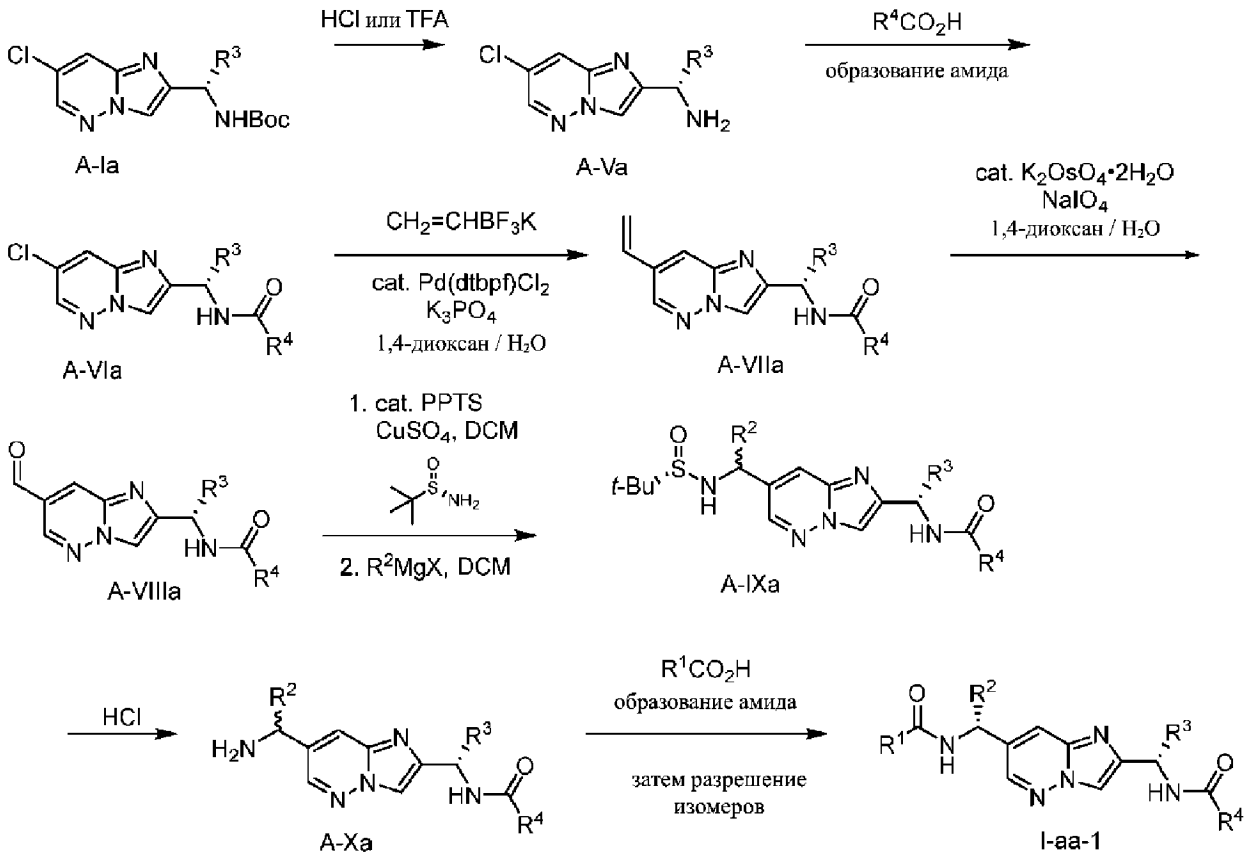
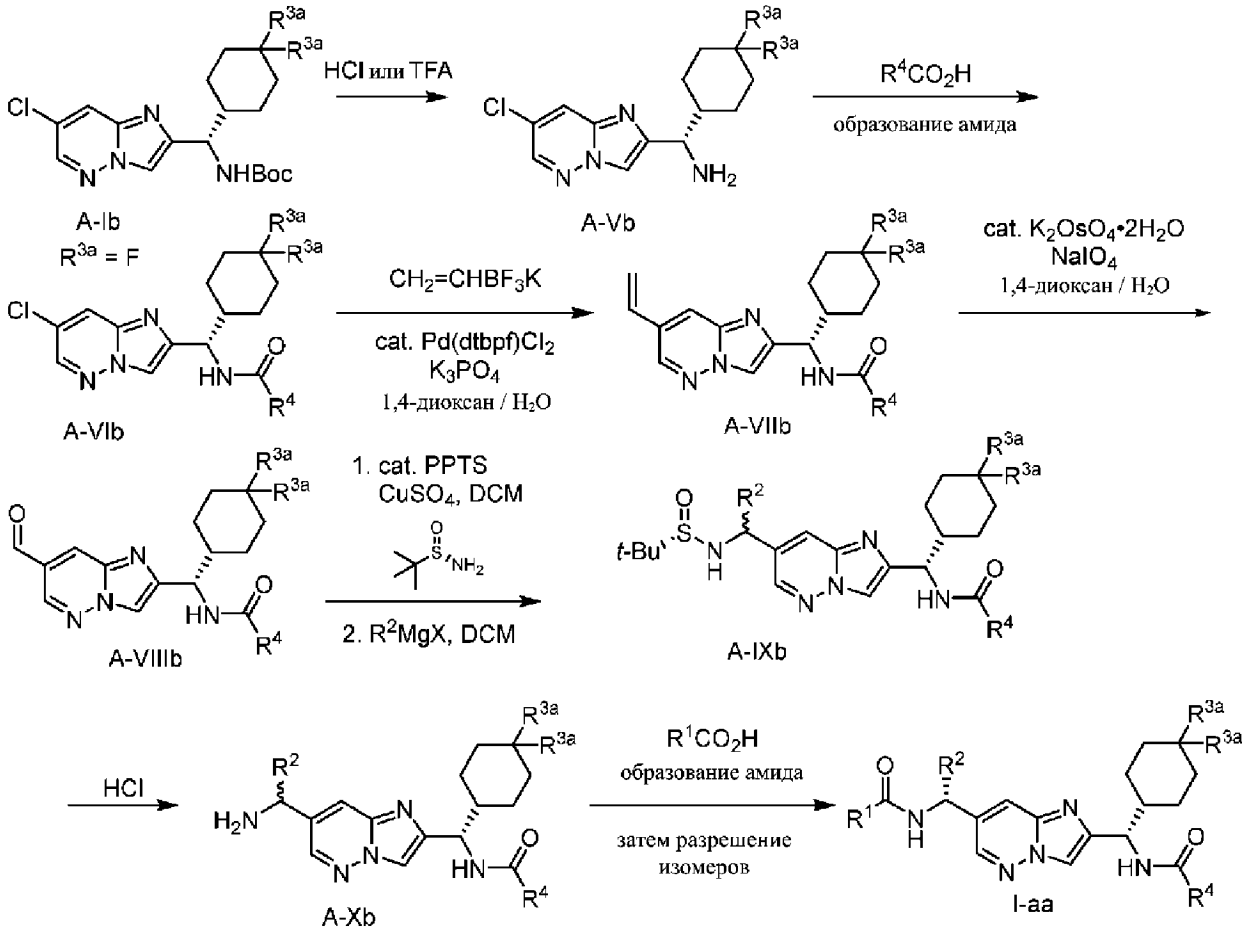

HCl или TFA
R4CO2H
образование амида
A-Ia
A-Va
CH2=CHBF3K
cat. Pd(dtbpf)Cl2
K3PO4
1,4-диоксан / H2O
cat. K2OsO4•2H2O
NaIO4
1,4-диоксан / H2O
A-VIa
A-VIIa
1. cat. PPTS
CuSO4, DCM
2. R2MgX, DCM
A-VIIIa
A-IXa
HCl
R1CO2H
образование амида
затем разрешение
изомеров
A-Xa
I-aa-1

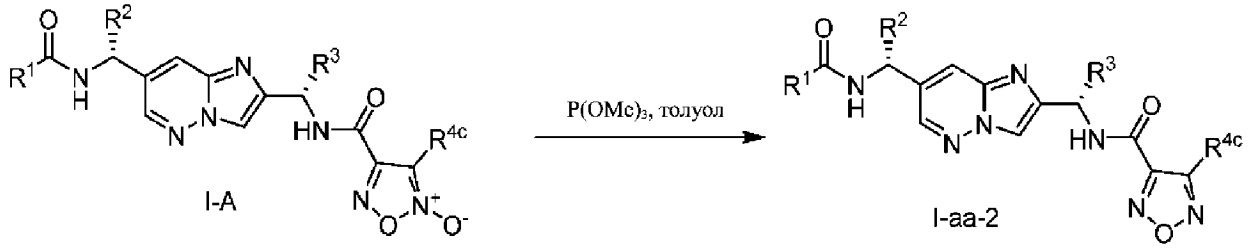
Схема 2b



Некоторые соединения общей структуры **I-aa-1** и **I-aa** в настоящем изобретении также можно получить в соответствии со**схемой 2a** и **2b,** соответственно. Удаление Boc-группы соединений типа **A-Ia** или **A-Ib** в кислых условиях, таких как водная хлористоводородная кислота или TFA, позволяет получить амины типа **A-V** (например, **A-Va** и **A-Vb**). Амиды формулы **A-VIa** и **A-VIb** могут быть получены из **A-Va** и **A-Vb**, соответственно, аналогично превращению **A-II** в **A-III** (см. **схему 1**). Преобразование соединений типа **A-VI** в **A-VII** проводили с использованием смеси реагентов, способной переносить винильную группу, такой как трифтор калия (винил) борат, в присутствии катализатора, такого как $Pd(dtbpf)Cl_2$. Соединения общей структуры **A-VII** можно преобразовать в соединения структуры **A-VIII** посредством окислительного расщепления винильного заместителя с использованием реагентов, таких как периодат натрия, в присутствии катализатора, такого как осмат калия, в растворителе, таком как водный 1,4-диоксан. Последующая конденсация соединений общей структуры **A-VIII** с (*S*)-(–)-2-метил-2-пропансульфинамидом приводит к получению соответствующего

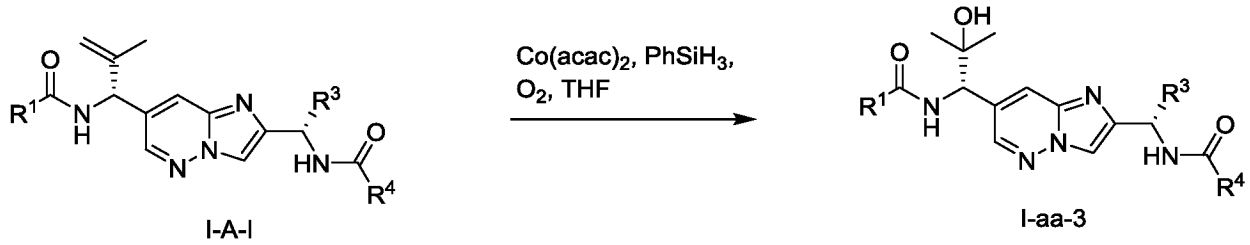
сульфинимида, при добавлении к которому нуклеофильных углеродсодержащих реагентов, таких как галогениды алкилмагния, получают сульфинамиды общей структуры **A-IX**. Преобразование соединений структуры **A-IX** в **A-X** можно проводить в кислых условиях, таких как водная хлористоводородная кислота, а затем преобразовать их в соединения общей структуры **I-aa-1** и **I-aa** способом, аналогичным превращению **A-II** в **A-III**. Соединения общей структуры **I-aa**, полученные в виде смесей изомеров, подвергали дополнительным методикам очистки, таким как ВЭЖХ или СФХ, с использованием колонок с хиральной неподвижной фазой с получением одноизомерных продуктов **I-aa-1** и **I-aa**.

Схема 2c



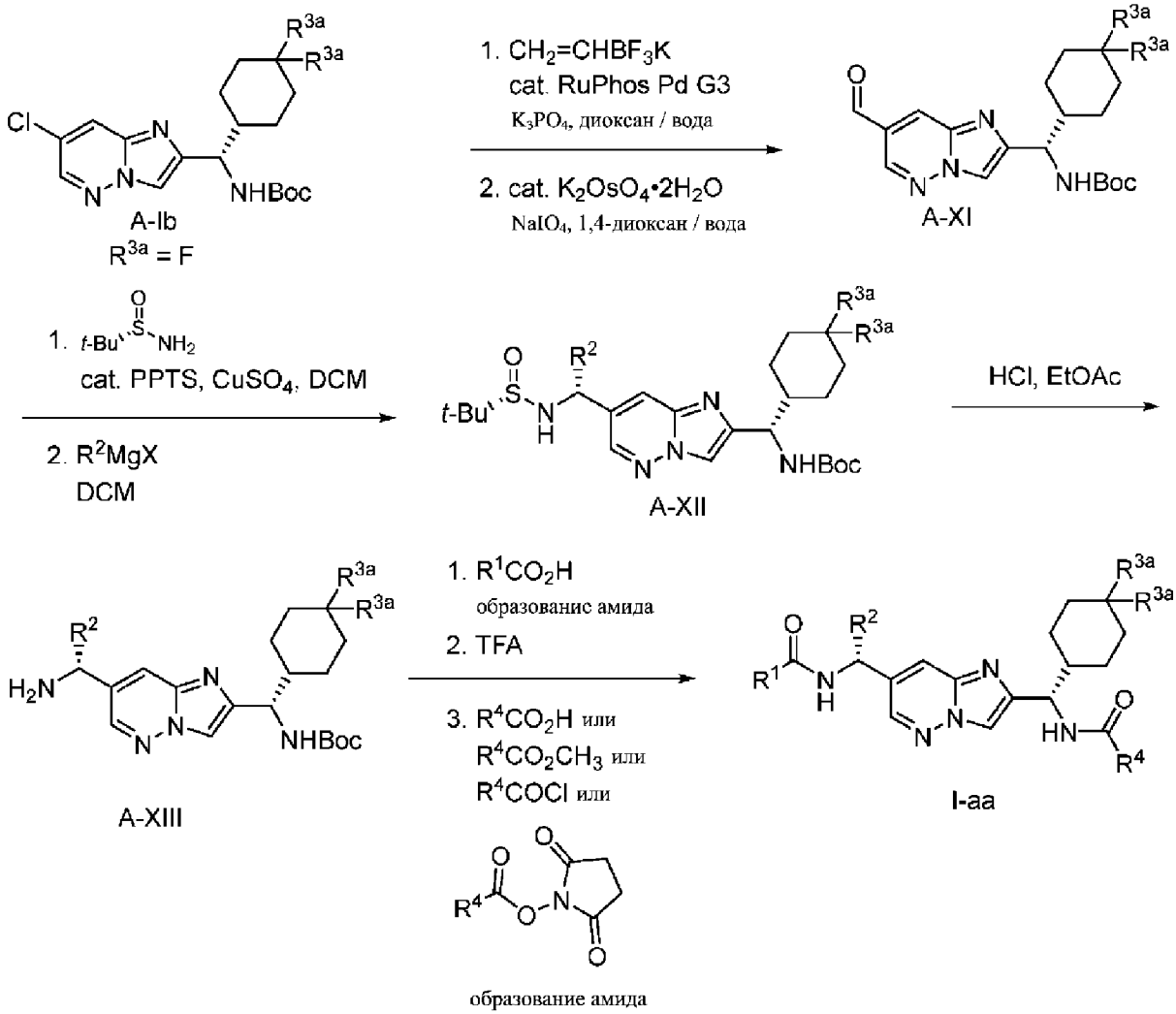
Соединения **I-aa-2** могут быть получены с помощью реакции, показанной на **схеме 2c**. Обработка *N*-оксидов **I-A** триметилфосфитом в толуоле приводит к получению соединений **I-aa-2**.

Схема 2d



Соединения **I-aa-3** можно получить, как показано на **схеме 2d**. Гидратация олефина в **I-A-I** с использованием реагентов, таких как $Co(acac)_2$, (кобальт(II) ацетилацетонат) и $PhSiH_3$(фенилсилан) в насыщенной кислородом атмосфере в THF приводит к получению соединения **I-aa-3**.

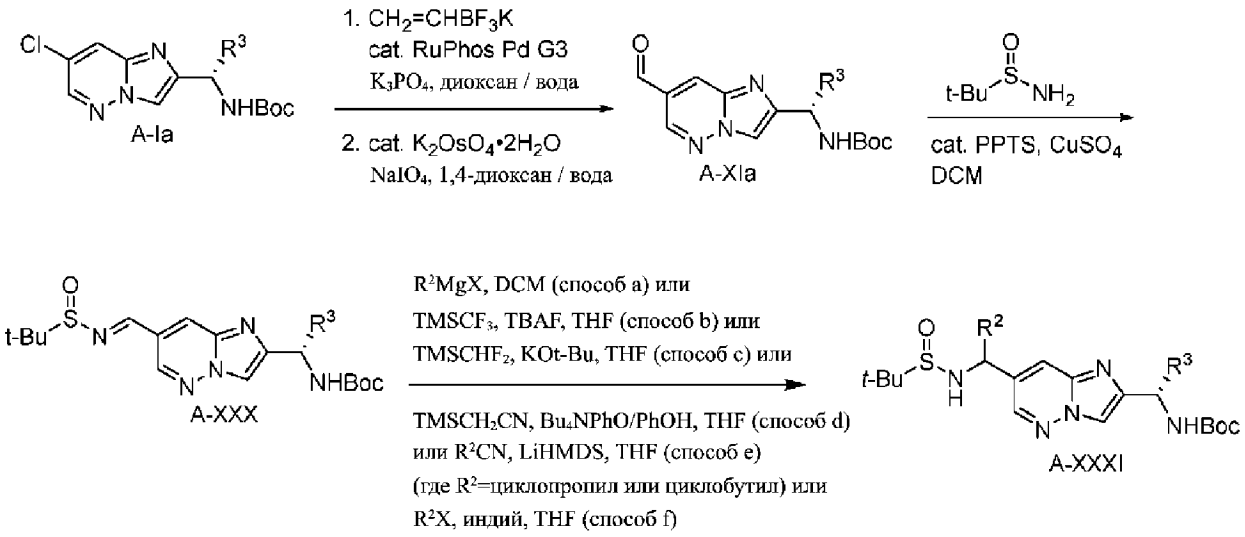
Схема 3



Соединения формулы **I-aa** в настоящем изобретении также можно получить в соответствии со **схемой 3**, в которой относительный порядок преобразований меняется на противоположный по сравнению со **схемой 2b**. Альдегиды формулы **A-XI** могут быть получены из **A-I** (например, **A-Ib**) способом, аналогичным превращению **A-VI** в **A-VIII**. Аналогичным образом соединения общей структуры **A-XII** могут быть получены из**A-XI** способом, аналогичным превращению **A-VIII** в **A-IX**. Селективное удаление функциональности сульфинамида из соединений общей структуры **A-XII** в кислых условиях, таких как водная хлористоводородная кислота в EtOAc, приводит к получению аминов общей структуры **A-XIII**. Ацилирование **A-XIII** с последующим удалением Boc-группы и образованием амида с получением соединений общей структуры **I-aa** можно проводить, как описано в предыдущих схемах, хотя в некоторых случаях они были получены (i) с использованием хлорангидрида в растворителе, таком

как DCM, (ii) путем непосредственного превращения сложного эфира в амид путем нагревания с $Al(CH_3)_3)_3$ в растворителе, таком как толуол, или (iii), путем преобразования *N* -гидроксисукцинатного эфира в присутствии DIPEA в растворителе, таком как ацетонитрил.

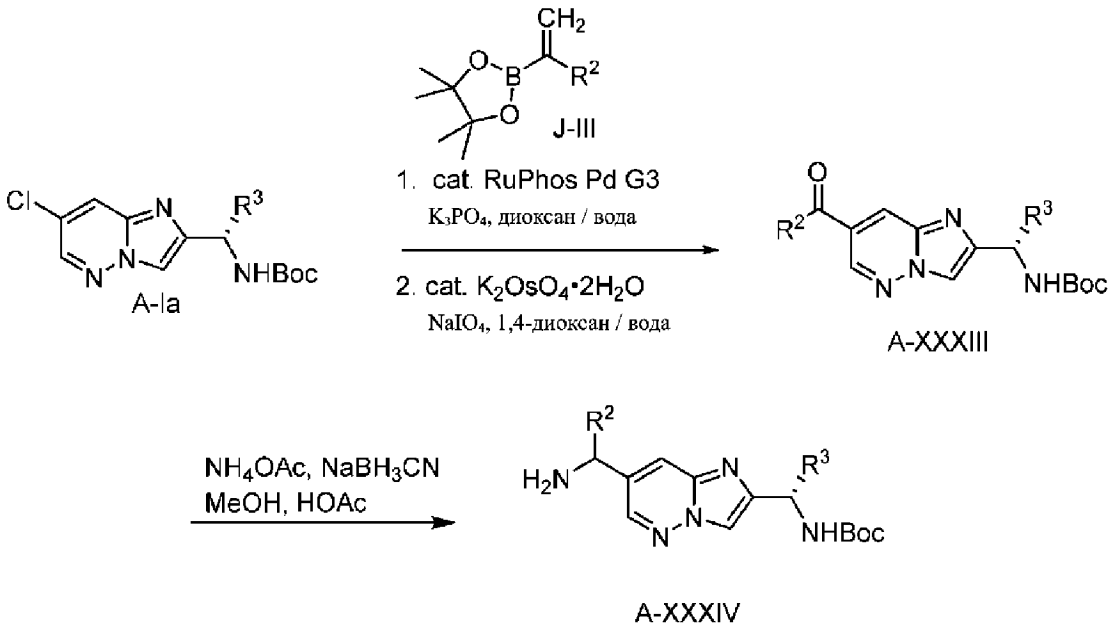
Схема 3a



Соединения общей структуры **A-XXXI** могут быть получены, как показано на **схеме 3a**. Следуя последовательности, аналогичной показанной на **схеме 3**, хлориды **A-1a** могут быть преобразованы в последовательности из двух стадий в соответствующие альдегиды **A-XIa**. Конденсация соединений **A-XIa** с (*R*)- или (*S*)-2-метил-2-пропансульфинамидом приводит к получению соответствующих сульфимимидов **A-XXX**. Добавление реагентов Гриньяра, таких как R^2MgX (X = галогенид), в растворителе, таком как DCM (способ a) к **A-XXX** приводит к получению соединений общей формулы **A-XXXI.** Добавление нуклеофильных углеродсодержащих реагентов, таких как $TMSCF_3$, к **A-XXX** в присутствии реагентов, таких как TBAF в растворителях, таких как THF (способ b), приводит к получению соединения общей формулы **A-XXXI**. Альтернативно, добавление нуклеофильного углеродсодержащего реагента, такого как $TMSCHF_2$ в присутствии реагентов, таких как *трет*-бутоксид калия в растворителях, таких как THF (способ c), позволяет получить соединения общей формулы **A-XXXI**. Триметилсилилацетонитрил может быть металлирован с использованием реагентов, таких как фенолят тетрабутиламмония в растворителе, таком как THF (способ d), с получением сульфинамидов общей структуры **A-XXXI**.

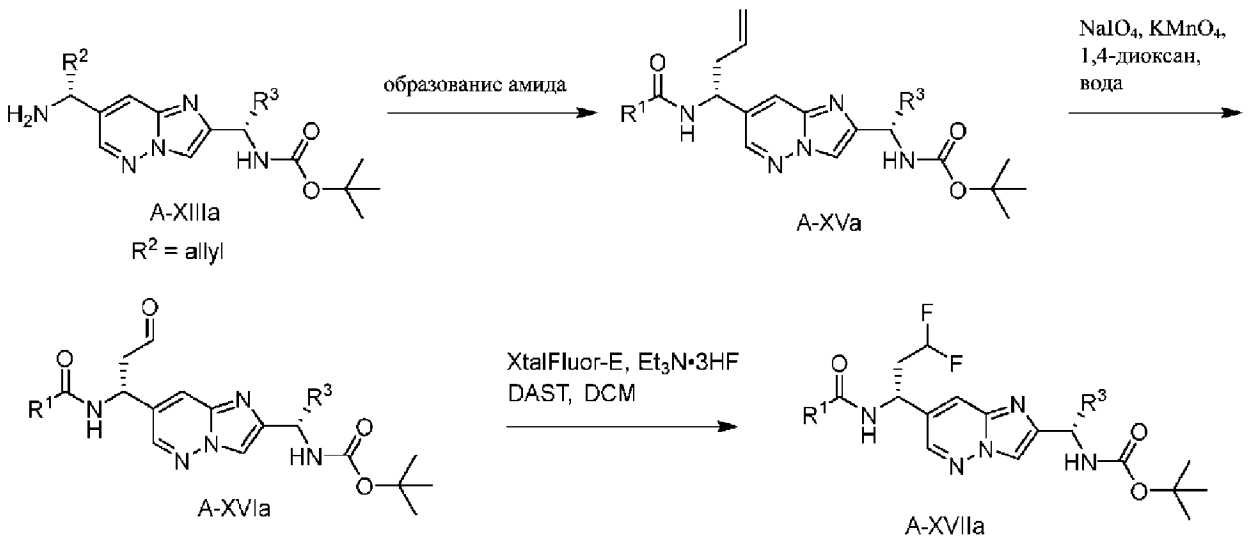
Циклоалкилнитрилы могут быть депротонированы с использованием оснований, таких как LiHMDS, в растворителе, таком как THF (способ e), и после добавления к **A-XXX** позволяют получить соединения **A-XXXI**. Добавление реагентов индия к **A-XXX**, например, аллила индия, полученного путем обработки аллилбромида *in situ* и индия в THF (способ f), приводит к получению соединения **A-XXXI**.

Схема 3b



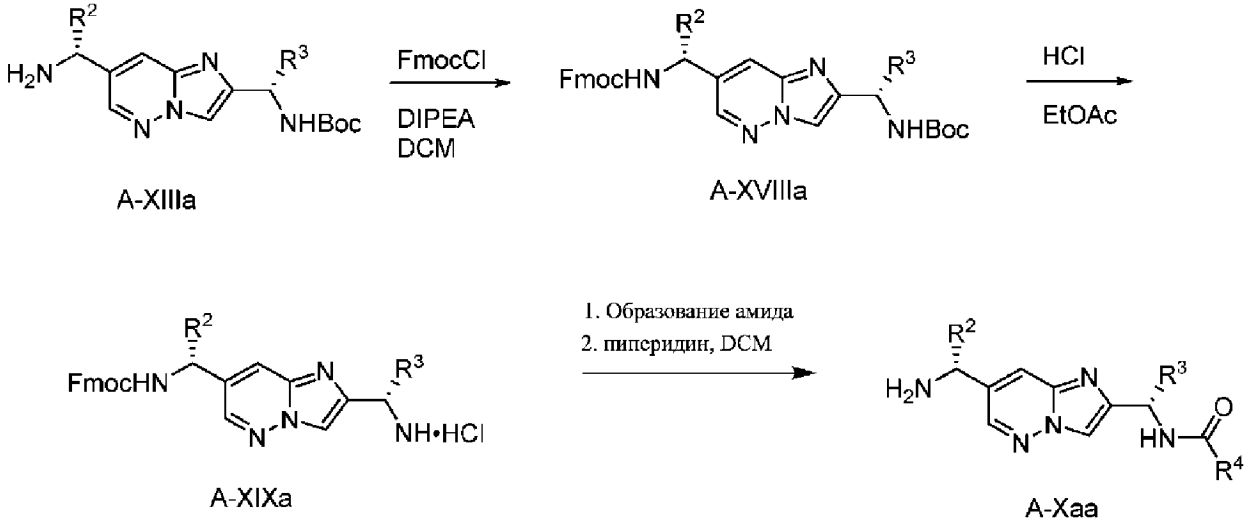
Соединения формулы **A-XXXIV** могут быть получены в соответствии со **схемой 3b**. Кетоны формулы **A-XXXIII** могут быть получены из **A-Ia** с использованием агента для переноса винила, такого как 4,4,5,5-тетраметил-винил-1,3,2-диоксаборолан (**J-III**), в присутствии катализатора, такого как RuPhos Pd G3, с последующим окислительным расщеплением винильного заместителя, с использованием реагентов, таких как периодат натрия, в присутствии катализатора, такого как осмат калия, в растворителе, таком как водный 1,4-диоксан. Восстановительное аминирование с использованием реагентов, таких как формиат аммония, в присутствии восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия, с добавкой, такой как уксусная кислота в растворителе, таком как метанол, приводит к получению аминов общей структуры **A-XXXIV**.

Схема 3c



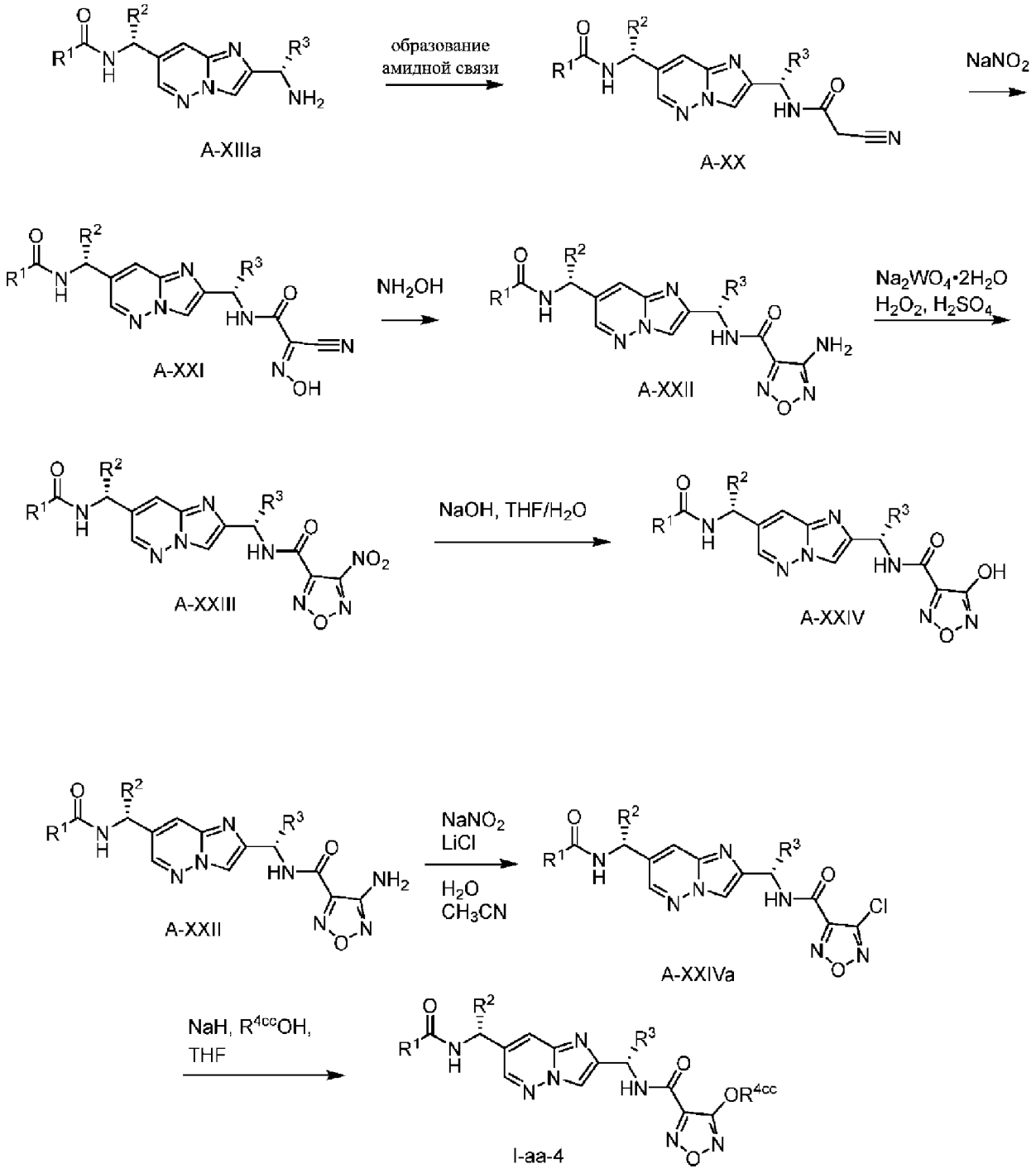
Амиды структуры **A-XVIIa** можно получить, как показано на схеме **3c**. Получение амида из аминов **A-XIIIa** можно выполнять, как описано на предыдущих схемах для получения **A-XVa**. Окислительное расщепление олефина в пределах **A-XVa** с использованием реагентов, таких как периодат натрия и перманганат калия в растворителях, таких как 1,4-диоксан и вода, приводит к получению соответствующих альдегидов **A-XVIa**. Обработка **A-XVIa** с XtalFluor-E® в присутствии реагентов, таких как триэтиламина тригидрофторид и DAST в растворителях, таких как DCM, затем приводит к получению соответствующих геминально дифторированных продуктов **A-XVIIa**. Затем они могут быть преобразованы в аналоги **1-aa** с использованием последовательности, показанной на схеме **3**.

Схема 3d



Соединения общей формулы **A-Xaa** могут быть приготовлены с использованием последовательности, показанной на **схеме 3d**. Защита амина в пределах **A-XIIIa** с использованием FmocCl в присутствии DIPEA в растворителе, таком как DCM, затем приводит к получению карбаматов **A-XVIIIa**. Удаление защитной Boc-группы с использованием кислоты, такой как HCl, в растворителе, таком как EtOAc, затем приводит к получению соответствующих гидрохлоридных солей амина **A-XIXa**. Последовательное образование амидной связи с использованием условий, упомянутых выше, и удаления защиты Fmoc, с использованием реагента, такого как пиперидин, в растворителе, таком как DCM, затем приводит к получению аминов **A-Xaa**.

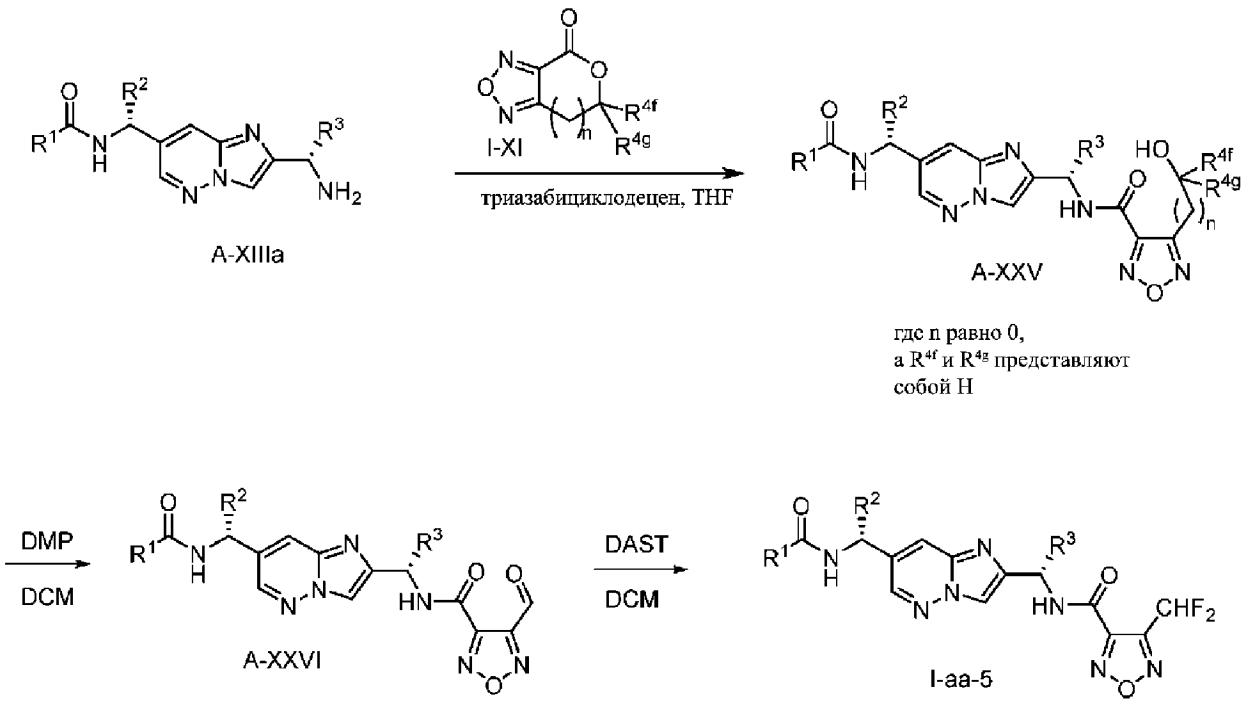
Схема 3e



Соединения **I-aa**, например **I-aa-4**, можно получить, как показано на **схеме 3e**. Образование амидной связи с использованием условий, описанных выше, с использованием цианоуксусной кислоты приводит к получению амидов **A-XX**. Обработка **A-XX** с $NaNO_2$ в присутствии HCl в растворителе, таком как ацетонитрил, приводит к получению оксимов **A-XXI**. Последующее лечение **A-XXI** с гидроксиламином в THF затем приводит к получению оксадиазолов **A-XXII**.

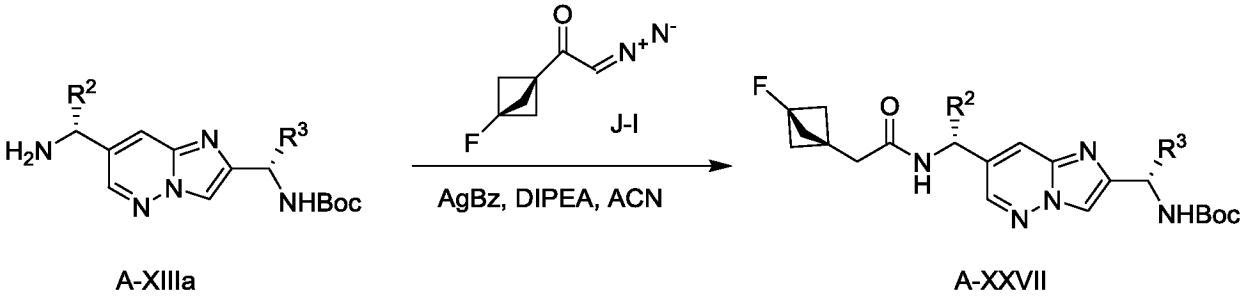
Окисление амина в пределах **A-XXII** с использованием $Na_2WO_4•2H_2O$ в присутствии пероксида водорода и серной кислоты затем приводит к получению нитросоединений **A-XXIII**. Вытеснения нитрогруппы в **A-XXIII** гидроксильной группой можно достичь с помощью гидроксида натрия в растворителе, таком как THF / H_2O с получением оксадиазолов **A-XXIV**. Обработка аминов **A-XXII** $NaNO_2$ в присутствии LiCl в растворителях, таких как вода и CH_3CN, обеспечивает получение хлоридов **A-XXIVa**. Обработка хлоридов **A-XXIVa** алифатическими спиртами, $R^{4cc}OH$, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как THF, приводит к получению соединения **I-aa-4,** где R^{4cc} представляет собой $C_{(1-3)}$алкил или $C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и где R^{4cc} не замещен или замещен одной–шестью группами R^{4d}.

Схема 3f



Дополнительные оксадиазолсодержащие аналоги могут быть получены способом, показанным на **схеме 3f**. Обработка аминов **A-XIIIa** лактонами **I-XI** в растворителях, таких как DCM, или в присутствии триазабициклодецена и в растворителях, таких как THF, приводит к получению амидов **A-XXV**. В случае, если **A-XXV**содержит первичный спирт, окисление с использованием DMP может образовывать соответствующие альдегиды **A-XXVI**. Обработка **A-XXVI** DAST в растворителе, таком как DCM, затем приводит к получению соединения **I-aa-5**.

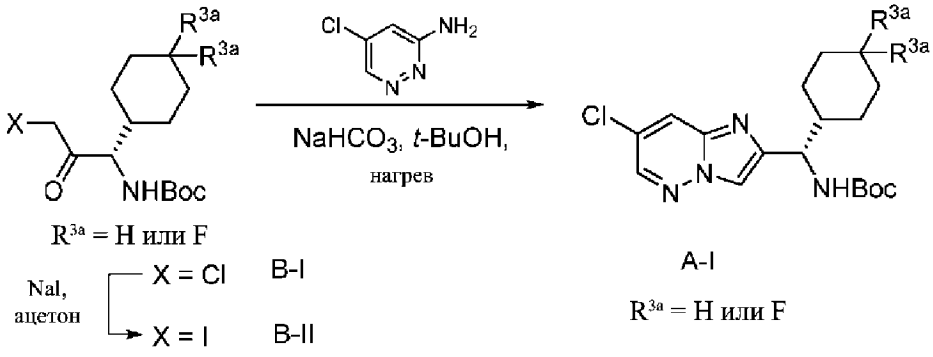
Схема 3g



A-XIIIa A-XXVII

Амиды общей формулы**A-XXVII** могут быть получены способом, показанным на **схеме 3g**. Обработка аминов **A-XIIIa** диазо-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-оном **J-I** в присутствии DIPEA и бензоата серебра (AgBz) в CH_3CN приводит к получению гомологичных амидов **A-XXVII**.

Схема 4



R^{3a} = H или F

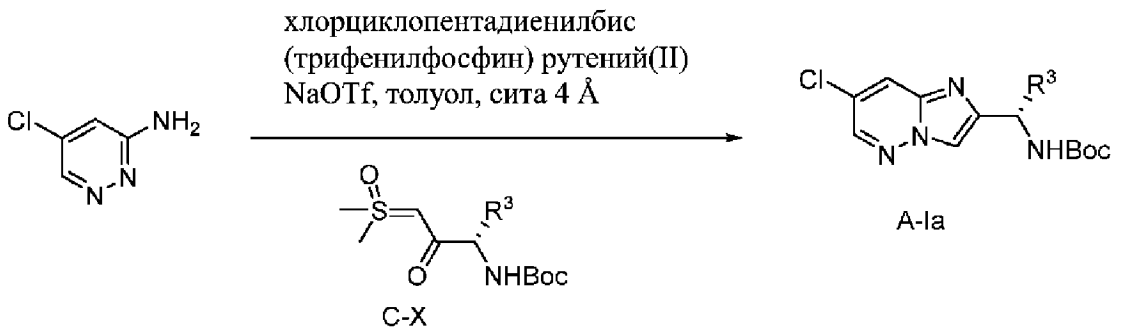
NaI, ацетон — X = Cl (B-I) → X = I (B-II)

A-I

R^{3a} = H или F

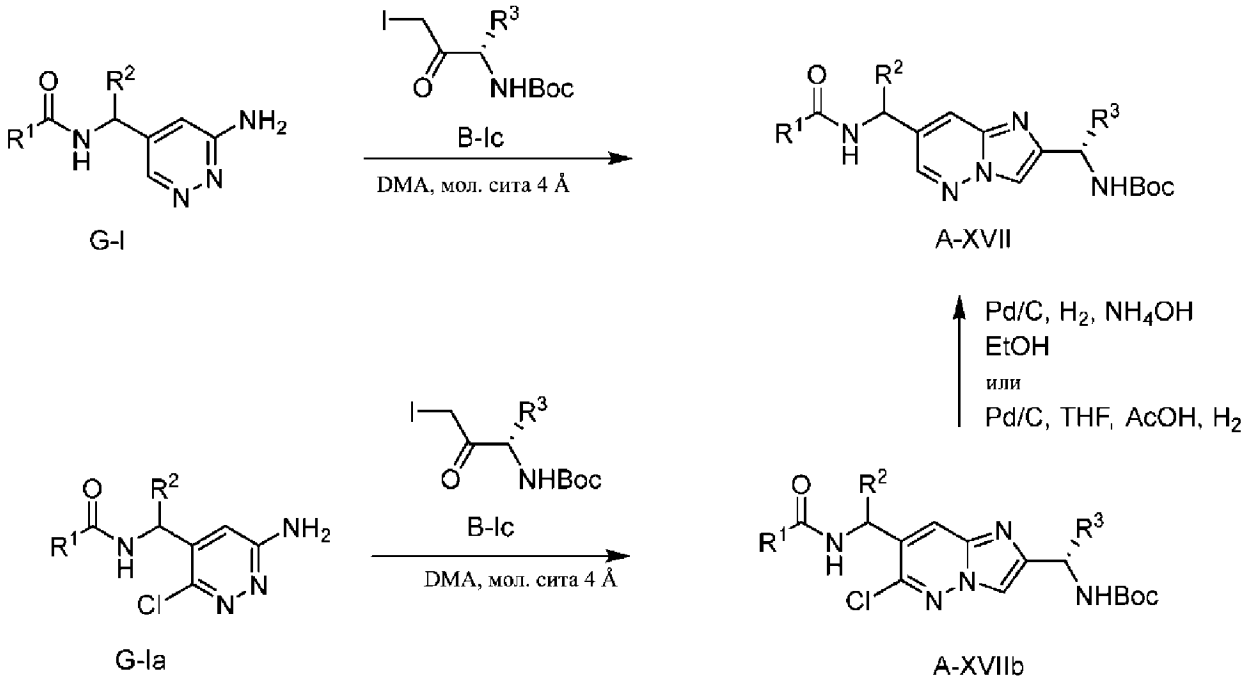
Соединения формулы **A-I** можно получить в соответствии со способом, представленным на **схеме 4**. Хлорметилкетоны **B-I** преобразуют в соответствующие йодметилкетоны **B-II** в условиях взаимного превращения галогенидов, таких как йодид натрия в ацетоне. Циклоконденсация с 5-хлорпиридазин-3-амином затем приводит к получению имидазопиридазинов **A-I**.

Схема 4a



Соединения формулы **A-Ia** могут быть получены в соответствии путем, показанным на **схеме 4a.** Илиды общей структуры **C-X** подвергают циклоконденсации с 5-хлорпиридазин-3-амином в присутствии катализатора, такого как хлорциклопентадиенилбис (трифенилфосфин) рутений(II), в присутствии добавок, таких как трифлат натрия и молекулярных сит 4Å в растворителе, таком как толуол, с получением имидазопиридазинов **A-Ia**.

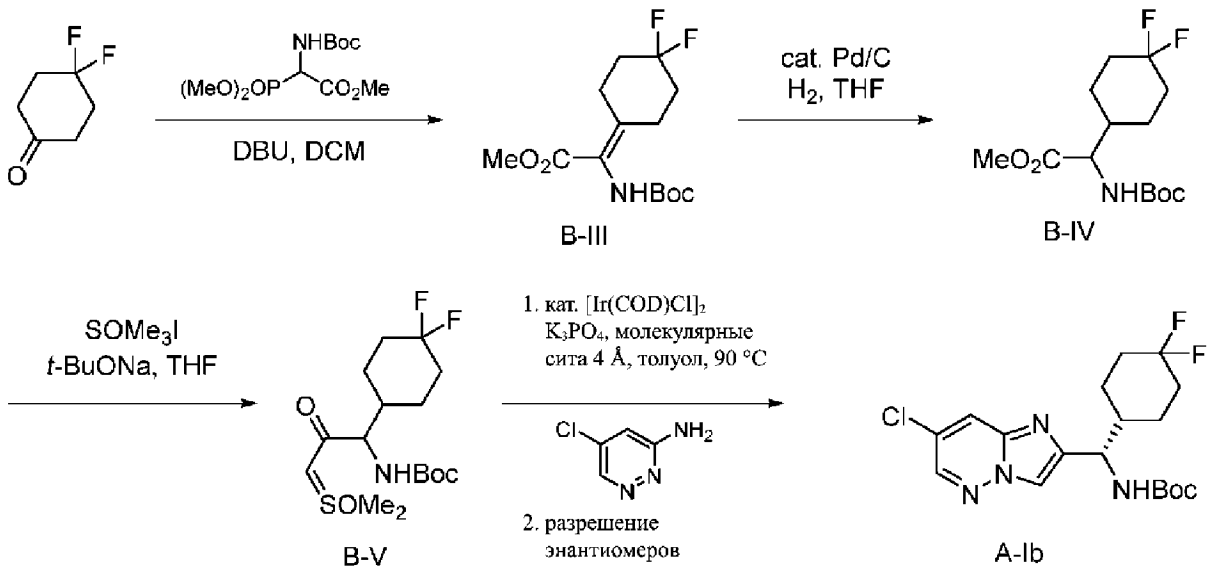
Схема 4b



Соединения общей структуры **A-XVII** можно получить, как показано на **схеме 4b**. Циклоконденсация аминопиридазинов **G-I** с йодкетонами **B-Ic** в растворителе, таком как DMA, в присутствии молекулярных сит 4 Å приводит к получению соединения **A-XVII**. Альтернативно, хлорированные соединения **G-Ia** могут подвергаться циклоконденсации с йодкетонами **B-Ic** при аналогичных условиях для получения

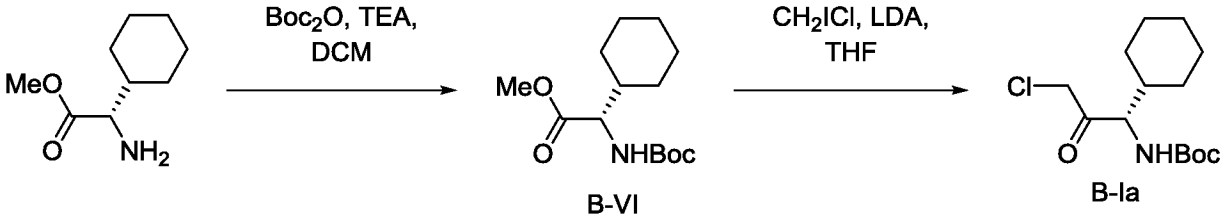
хлорированных аминопиридазинов **A-XVIIb**. Гидрогенизация с использованием катализа палладия в присутствии газообразного водорода и формиата аммония в этаноле или в присутствии водорода и уксусной кислоты в растворителе, таком как THF, затем приводит к получению соединения **A-XVII**.

Схема 5



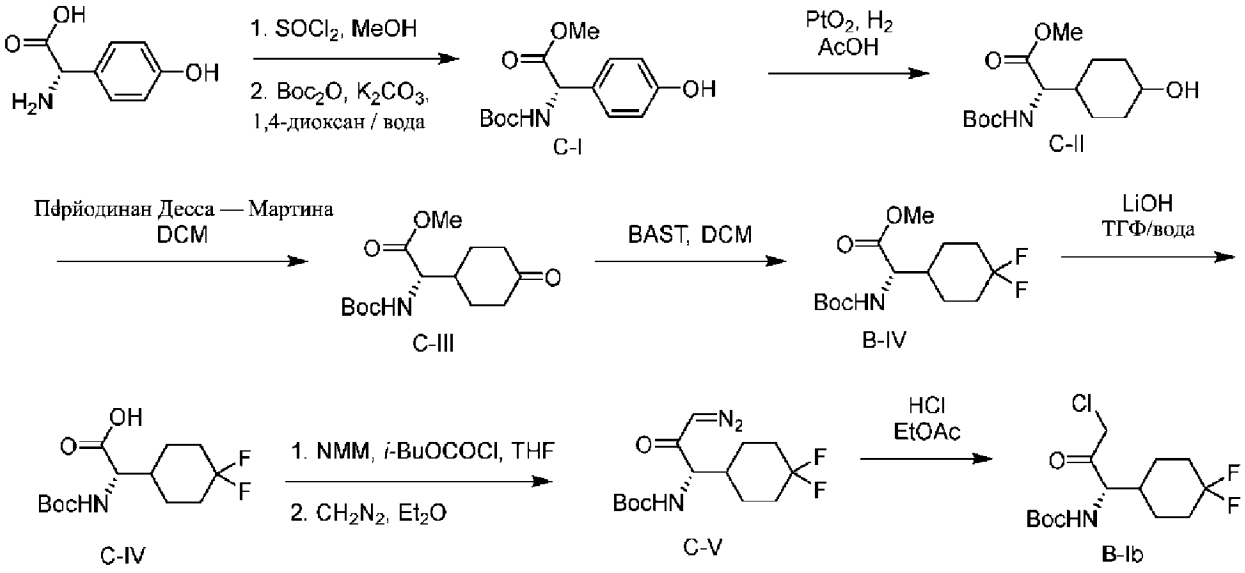
Альтернативно, **A-I** (например, **A-Ib**) можно получить, как показано на **схеме 5**. Обработка 4,4-дифторциклогексилкетона метил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(диметоксифосфорил)ацетатом и основанием, таким как DBU, приводит к получению соответствующих тетразамещенных олефинов **B-III**. Восстановление **B-III** источником водорода, таким как газообразный водород, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, приводит к получению рацемического **B-IV**. Обработка **B-IV** (диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)метаном, полученным путем депротонирования йодида триметилсульфоксония основанием, таким как *трет*-бутоксид натрия, приводит к получению илидов **B-V**. Циклоконденсация**B-V** с 5-хлорпиридазин-3-амином в присутствии катализатора, такого как **ди-μ-хлорбис [(1,2,5,6-η)-1,5-циклооктадиен]дииридий,**с последующим разрешением энантиомеров приводит к получению **A-Ib**.

Схема 6



Хлорметилкетоны **B-Ia** также могут быть получены путем, описанным на **схеме 6**. Обработка метил (*S*)-2-амино-2-циклогексилацетата ди-*трет*-бутил дикарбонатом с основанием, таким как TEA, или без основания, в растворителе, таком как DCM, приводит к получению **B-VI,** которое затем можно преобразовать в хлорметилкетоны **B-Ia** при обработке хлорйодметаном, обработанным LDA, в апротонном растворителе, таком как THF.

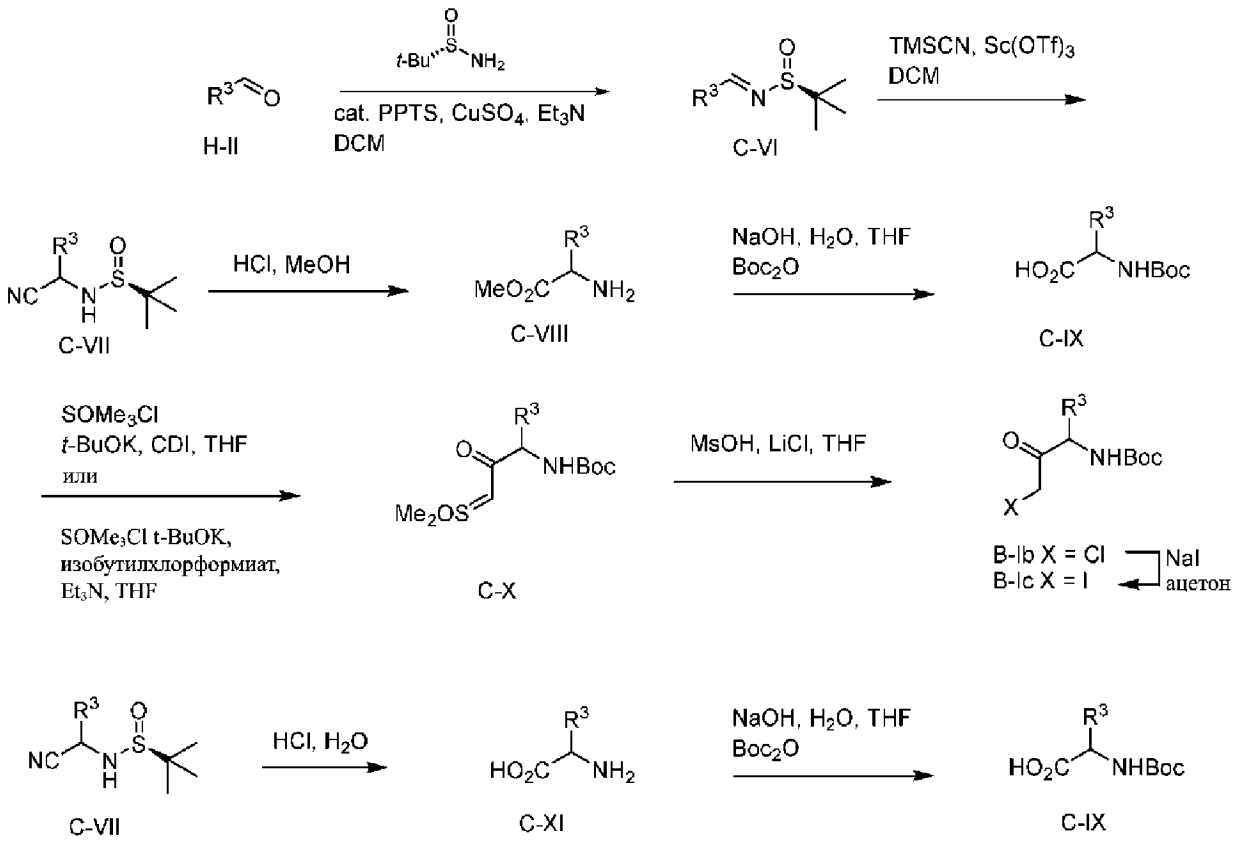
Схема 7



Альтернативно, соединения общей структуры **B-Ib** можно получить в соответствии со **схемой** 7. (*S*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота может быть преобразована в **C-I**путем этерификации кислоты в кислых условиях, таких как тионилхлорид в сухом метаноле, и последующей обработки ди-*трет*-бутил дикарбонатом в присутствии слабого основания, такого как карбонат калия, в смеси растворителей, такой как вода и 1,4-диоксан. Восстановление фенильного кольца **C-I** с использованием источника водорода, такого как газообразный водород, и катализатора, такого как оксид платины

(IV), в растворителе, таком как HOAc, приводит к получению **C-II**. Окисление спирта **C-II** окислителем, таким как DMP, позволяет получить кетоны **C-III**. Преобразование **C-III** для геминальных дифторидов **B-IV** может быть достигнуто путем обработки дезоксигенативными фторирующими реагентами, такими как BAST (бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид), в растворителе, таком как DCM. Омыление сложного эфира с использованием основания, такого как гидроксид лития, дает соответствующие кислоты **C-IV**, которые при превращении в смешанный ангидрид путем обработки таким реагентом, как изобутилхлорформиат, с последующим добавлением диазометана дают соответствующие диазокетоны **C-V**. **C-V** можно превратить в **B-Ib** путем обработки водным раствором хлористоводородной кислоты.

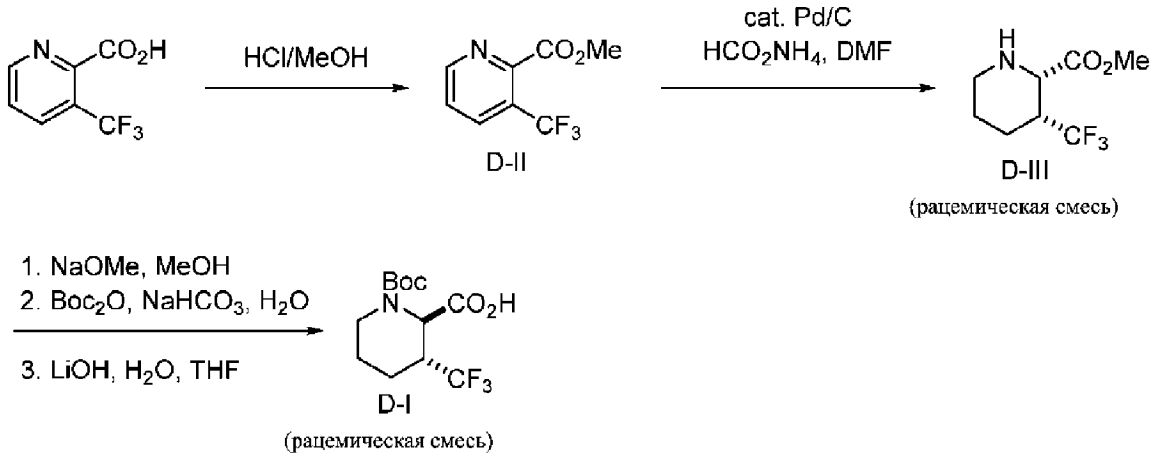
Схема 7b



Соединения общей формулы **B-Ic** и **C-IX** можно получить, как показано на **схеме 7b**. Конденсация альдегидов **H-II** с (*S*)-(–)-2-метил-2-пропансульфинамидом приводит к получению соответствующих сульфинимидов **C-VI**. Цианирование с использованием TMSCN в присутствии трифлата скандия затем приводит к получению нитрилов **C-VII**. Последующая обработка HCl в метаноле затем приводит к получению сложных эфиров

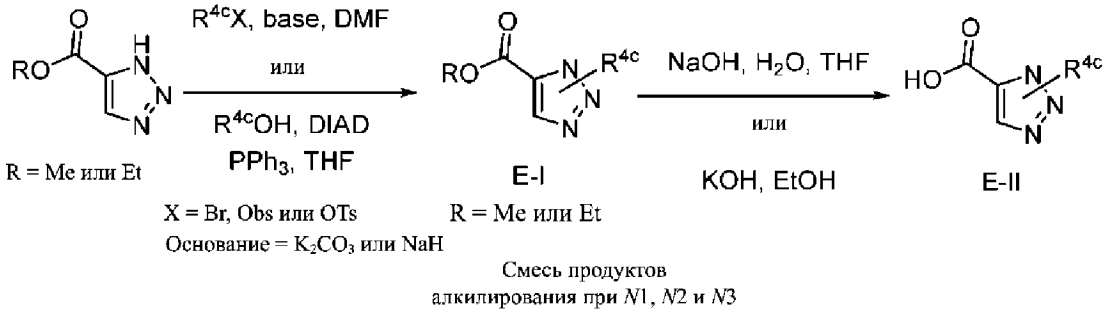
C-VIII. Одновременная сапонификация сложного эфира и защита Boc амина затем приводят к получению **C-IX**. Затем активация карбоновой кислоты в **C-IX** с применением реагента, такого как CDI или изобутилхлорформиат, в присутствии основания, такого как *трет*-бутоксид калия, в растворителе, таком как THF, приводит к образованию илидов структуры **C-X**. Затем обработка илидов **C-X** метансульфоновой кислотой в присутствии хлорида лития в растворителе, таком как THF, дает хлорметилкетоны **B-Ib**, которые можно превратить в соответствующие йодиды путем обработки йодидом натрия в ацетоне с получением соединений **B-Ic**. Альтернативно, кислоты **C-IX** могут быть получены из нитрилов **C-VII** путем обработки водным раствором HCl и последующей обработки полученных аминокислот **C-XI** гидроксидом натрия и Boc-ангидридом с получением защищенных аминокислот **C-IX**.

Схема 8



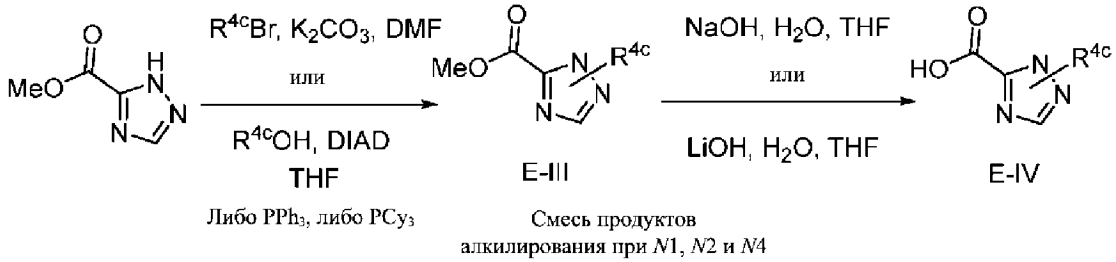
Транс-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновую кислоту **D-I** можно получить, как показано на **схеме 8**. Этерификация 3-(трифторметил)пиколиновой кислоты в кислом метаноле дает сложный эфир **D-II**. Восстановление пиридинового кольца **D-II** с применением источника водорода, такого как формиат аммония, в присутствии катализатора, такого как палладий на углеродном носителе, дает рацемический пиперидин **D-III**. Затем было возможно получить **D-I** путем эпимеризации положения 2 **D-III** в щелочных условиях, таких как метоксид натрия в метаноле, с последующей обработкой ди-*трет*-бутилдикарбонатом с основанием, таким как водный раствор бикарбоната натрия, и затем превращением сложного эфира в соответствующую кислоту в щелочных условиях, например с водным раствором LiOH в растворителе, таком как THF.

Схема 9



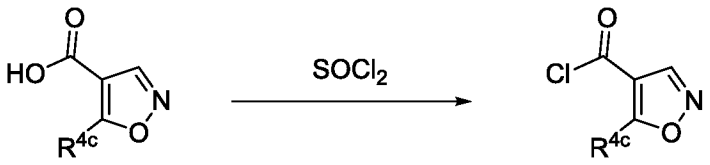
Замещенные 1,2,3-триазол-5-карбоновые кислоты **E-II** можно получить, как показано на **схеме 9**. Метил- или этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат можно алкилировать путем обработки сложного эфира основанием, таким как карбонат калия или гидрид натрия, и алкилирующим агентом, таким как алкилбромид, брозилат или тозилат, в растворителе, таком как DMF, с получением смеси 1,2,3-триазол-5-карбоксилатов **E-I**, алкилированных в положениях *N*1, *N*2 или *N*3, которые можно разделить хроматографией на силикагеле. Альтернативно, алкилирование можно осуществить путем обработки метил- или этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата спиртом с применением условий Мицунобу, таких как DIAD и трифенилфосфин, в растворителе, таком как THF, с получением **E-I**. Гидролиз сложного эфира водным основанием, таким как гидроксид натрия или гидроксид калия, в растворителе, таком как THF или EtOH, приводит к карбоновым кислотам **E-II**.

Схема 10



На **схеме 10** показано, что замещенные 1,2,4-триазол-5-карбоновые кислоты **E-IV** могут быть получены в последовательности, аналогичной представленной на **схеме 9**, с применением метил-1,2,4-триазол-5-карбоксилата в качестве исходного материала, причем PCy_3 представляет собой трициклогексилфосфин.

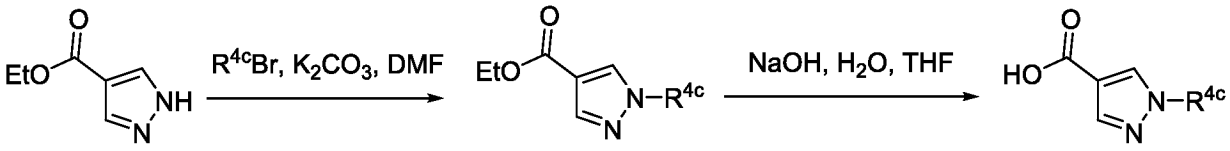
Схема 11



E-V

5-Замещенные изоксазол-4-карбонилхлориды **E-V** можно получить, как представлено на **схеме 11**. 5-Замещенные изоксазол-4-карбоновые кислоты обрабатывают избытком тионилхлорида и после концентрирования получают соответствующие хлорангидриды кислот **E-V**.

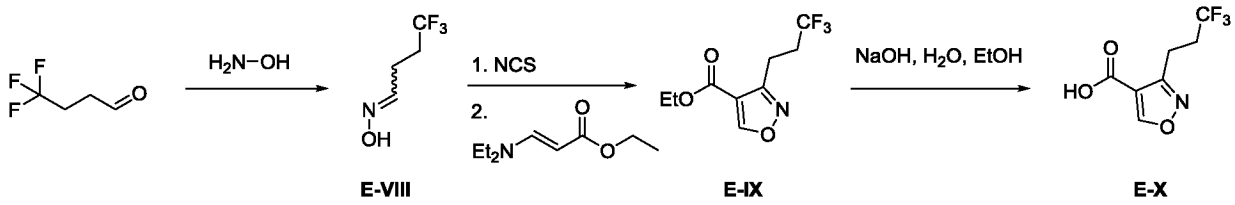
Схема 12



E-VI E-VII

На **схеме 12** показано, что замещенные 1,2-пиразол-4-карбоновые кислоты **E-VII** можно получить в последовательности, аналогичной представленной на **схеме 9**.

Схема 13

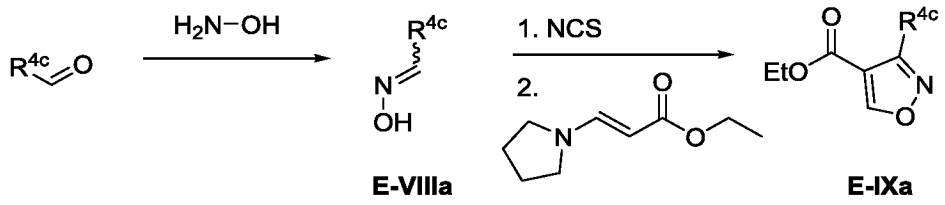


E-VIII E-IX E-X

3-замещенную изоксазол-4-карбоновую кислоту **E-X** можно получить, как показано на **схеме 13**. Конденсация 4,4,4-трифторбутаналя с гидрохлоридом гидроксиламина в растворителе, таком как этанол, дает соответствующий оксим **E-VIII**. Последующая обработка посредством NCS и циклоприсоединение с этил-3-(диэтиламино)акрилатом в растворителе, таком как хлороформ, дает сложный эфир **E-IX**. Омыление сложного

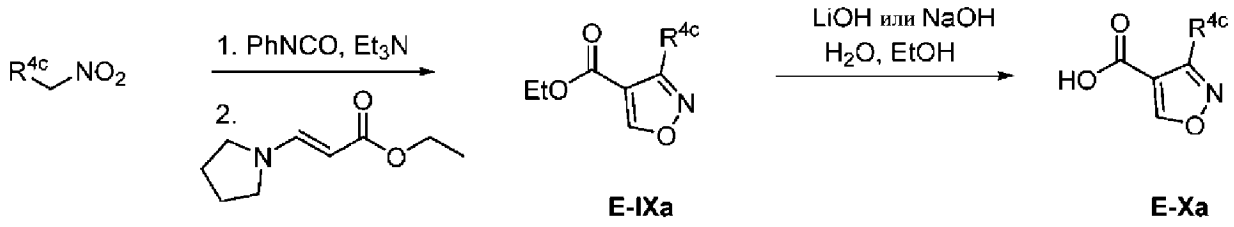
эфира осуществляют с помощью таких реагентов, как гидроксид натрия в водном этаноле, с получением изоксазол-4-карбоновой кислоты **E-X**.

Схема 13a



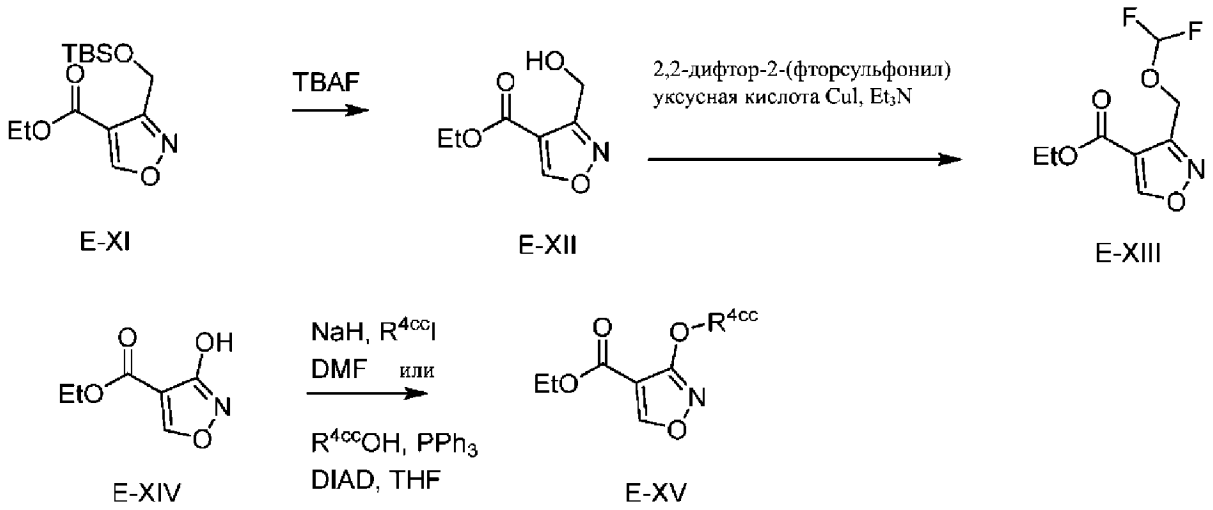
Сложные эфиры 3-замещенной изоксазол-4-карбоновой кислоты **E-IXa** можно получить, как показано на **схеме 13a**. Конденсация альдегидов с гидрохлоридом гидроксиламина в растворителе, таком как этанол, дает соответствующие оксимы **E-VIIIa**. Последующая обработка NCS и циклоприсоединение с этил-3-(диэтиламино)акрилатом в растворителе, таком как THF, дает сложные эфиры **E-IXa**.

Схема 13b



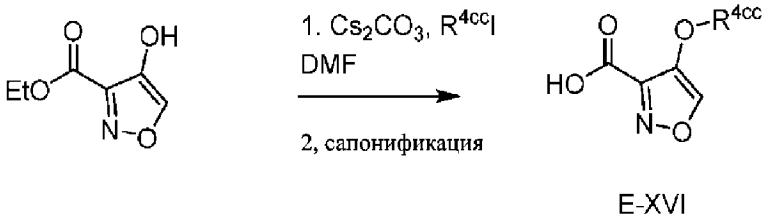
Изоксазолы **E-Xa** могут быть получены посредством процесса, показанного на **схеме 13b**. Обработка приемлемого нитроалкана фенилизоцианатом в присутствии Et_3N с последующей обработкой этиловым сложным эфиром 3-пирролидин-1-илакриловой кислоты в присутствии триэтиламина в растворителе, таком как бензол, дает соответствующие сложные эфиры **E-IXa**. Последующее омыление с применением такого реагента, как LiOH или NaOH в водном этаноле, дает соответствующие кислоты **E-Xa**.

Схема 13c



Сложные эфиры изоксазола **E-XIII** и **E-XV** могут быть получены способом, показанным на **схеме 13c**. Десилилирование сложного эфира **E-XI** с применением TBAF дает спирт **E-XII**. Дифторметилирование с применением 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты в присутствии добавки, такой как CuI, и основания, такого как Et_3N, в растворителе, таком как CH_3CN, дает сложный эфир **E-XIII**. Этил-3-гидроксиизоксазол-4-карбоксилат **E-XIV** можно алкилировать йодалканами в присутствии гидрида натрия в растворителе, таком как DMF, с получением простых эфиров **E-XV**. Альтернативно, обработка этил-3-гидроксиизоксазол-4-карбоксилата **E-XIV** алифатическими спиртами и реагентами, такими как трифенилфосфин и DIAD, в растворителе, таком как THF, дает простые эфиры **E-XV**.

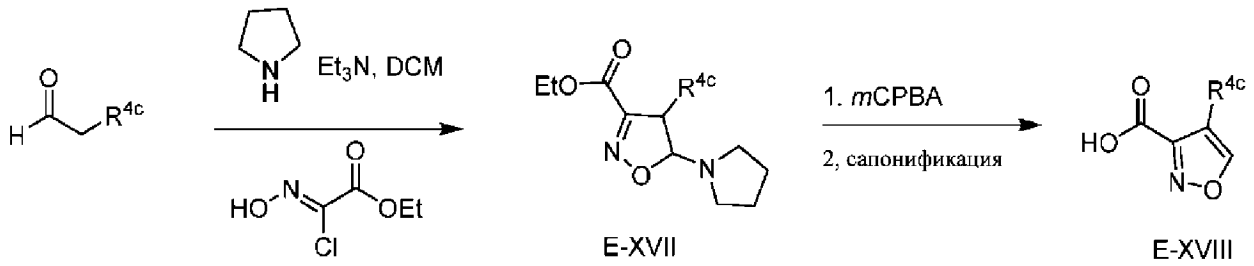
Схема 13d



Изоксазоловые кислоты **E-XVI** могут быть получены способом, показанным на **схеме 13d**. Алкилирование этил 4-гидроксиизоксазол-3-карбоксилата с использованием алкилйодидов в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как DMF, дает соответствующие сложные эфиры. Последующее омыление с

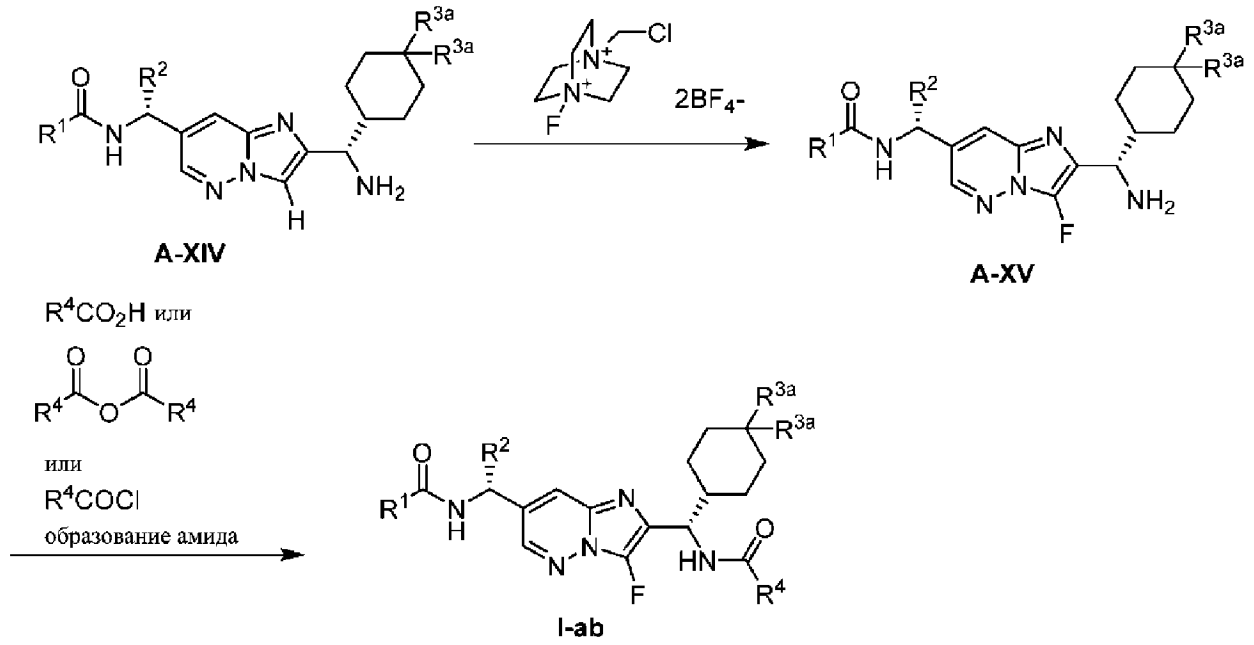
применением реагентов, таких как LiOH, в смесях растворителей, таких как THF и вода, дает изоксазольные кислоты **E-XVI**.

Схема 13e



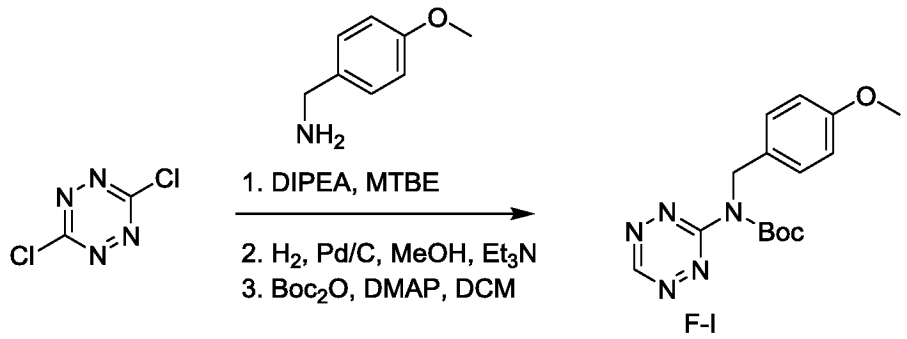
4-Замещенные изоксазол-3-карбоновые кислоты общей формулы **E-XVIII** можно получить, как показано на **схеме 13e**. Конденсация приемлемого альдегида с этиловым эфиром 2-хлор-2-(гидроксиимино)ацетата в присутствии пирролидина в растворителе, таком как DCM, и таком основании, как триэтиламин, дает соединения **E-XVII**. Затем окисление пирролидина в **E-XVII** с применением реагентов, таких как *m*CPBA, в растворителях, таких как DCM, дает соответствующие сложные эфиры изоксазол-3-карбоновых кислот (структура не показана), которые после омыления с применением реагентов, таких как водный раствор LiOH, в таких растворителях, как THF, дают соединения формулы **E-XVIII**.

Схема 14



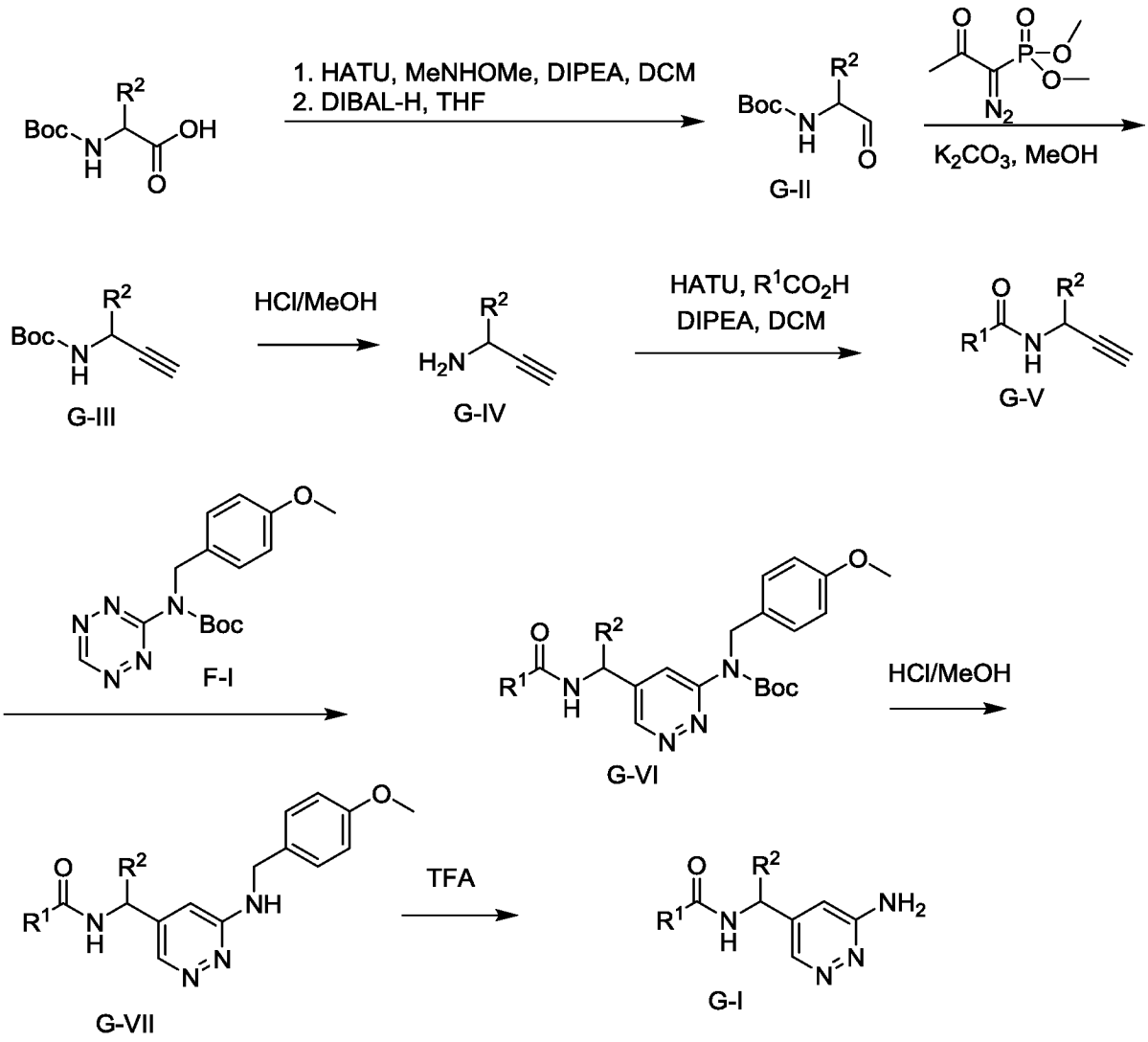
Соединения **I-ab**, имеющие R^5 = F, могут быть получены, как показано на **схеме 14**. Соединения **A-XIV** (полученные из **A-VIII**, как показано на **схеме 3**) могут быть обработаны фторирующим реагентом, таким как 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан-*бис*(тетрафторборат) в растворителе, таком как ацетонитрил, с получением соединений со структурой **A-XV**, причем R^5 = F. Последующее образование амидной связи, как описано ранее, дает соединения **I-ab**.

Схема 15



Функционализированные тетразины можно получить, как показано на **схеме 15**. Обработка 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразина (4-метоксифенил)метанамином в присутствии реагентов, таких как DIPEA, в растворителе, таком как MTBE, дает аминированный продукт (не показан). Последующее восстановление дехлорированием с применением палладиевого катализа и Boc-защиты амина дает тетразин **F-I**.

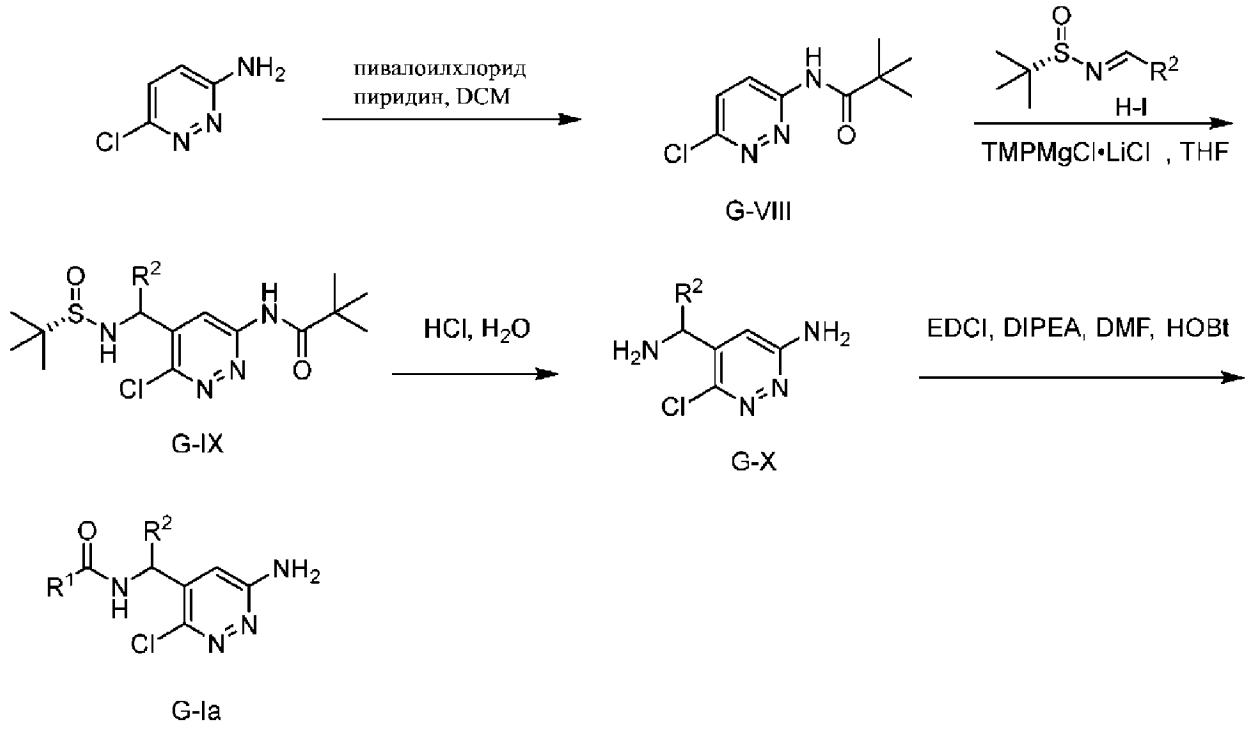
Схема 16



Аминопиридазины общей структуры **G-I** можно получить способом, показанным на **схеме 16**. Превращение Boc-защищенных аминокислот в соответствующие альдегиды посредством двухстадийного процесса, включающего образование амида Вейнреба и последующее восстановление с применением гидридных реагентов, таких как DIBAL-H, в растворителях, таких как THF, дает альдегиды **G-II**. Затем обработка альдегидов **G-II** диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонатом в растворителе, таком как метанол, в присутствии основания, такого как карбонат калия, дает алкины **G-III**. Снятие защиты с Boc-группы с помощью хлористоводородной кислоты в метаноле дает амины **G-IV**. Затем последующее образование амидной связи с карбоновыми кислотами с применением таких реагентов, как HATU, в растворителях, таких как DCM, в присутствии добавок, таких как DIPEA, дает амиды **G-V**. Конденсация **G-V** с тетразином **F-I** в термических условиях (60–115 °C) приводит к образованию

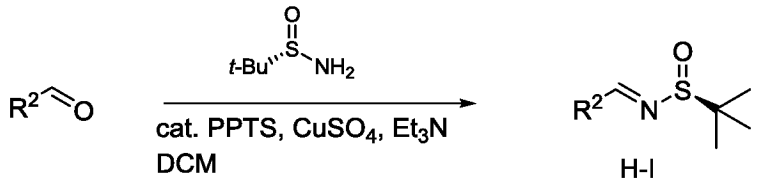
соединений **G-VI**. Затем снятие защиты Boc с помощью HCl в метаноле с получением **G-VII** и последующее снятие защиты с 4-метоксибензильных групп с помощью TFA дает аминопиридазины **G-I**.

Схема 17



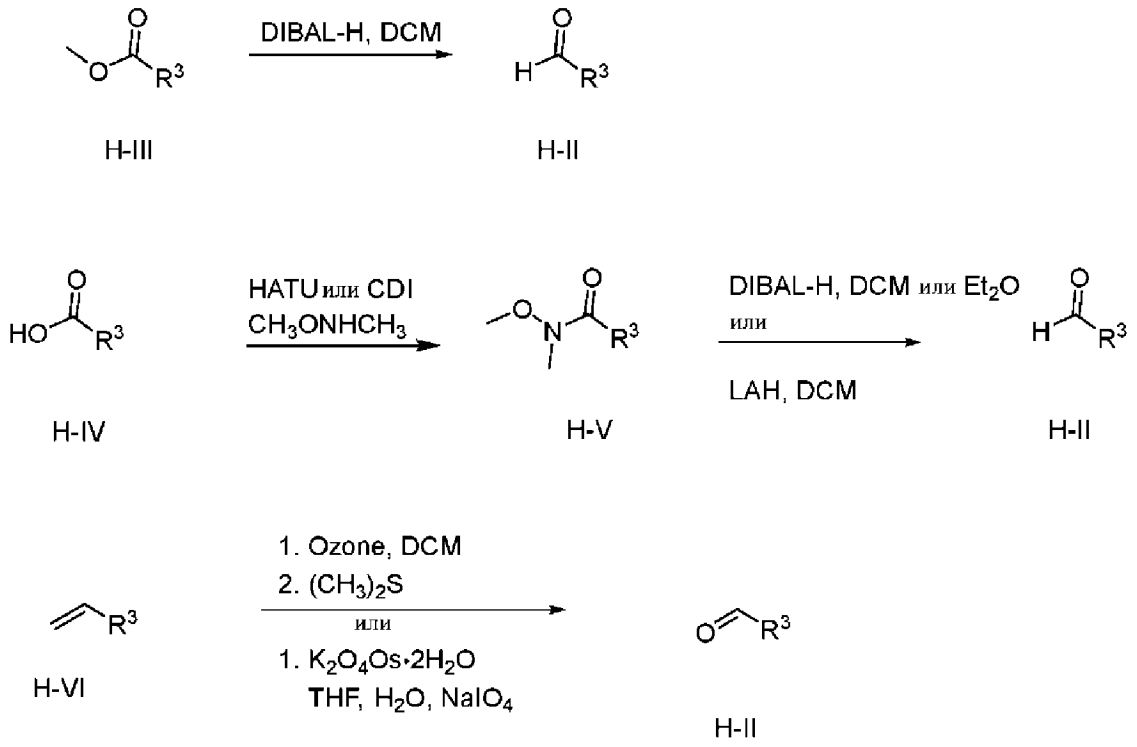
Аминопиридазины общей структуры **G-Ia** можно получить способом, показанным на **схеме 17**. Затем обработка 6-хлорпиридазин-3-амина пивалоилхлоридом в присутствии пиридина в DCM дает амид **G-VIII**. Затем металлирование амида **G-VIII** с применением реагента, такого как TMPMgCl•LiCl, в растворителе, таком как THF, с последующей обработкой сульфинимином **H-I** дает сульфинамины **G-IX**. Затем удаление сульфиниминовой и пивалоильной групп кислотным гидролизом с применением таких реагентов, как водная хлористоводородная кислота, дает диамины **G-X**. Последующее образование амидной связи приводит к образованию аминопиридазинов **G-Ia**.

Схема 18



Сульфинимиды **H-I** получают, как показано на **схеме 18**. Конденсация альдегидов с сульфимамидами, такими как (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид, в присутствии реагентов, таких как сульфат меди и PPTS, в растворителях, таких как DCM, THF и/или толуол, дает сульфинимины **H-I**.

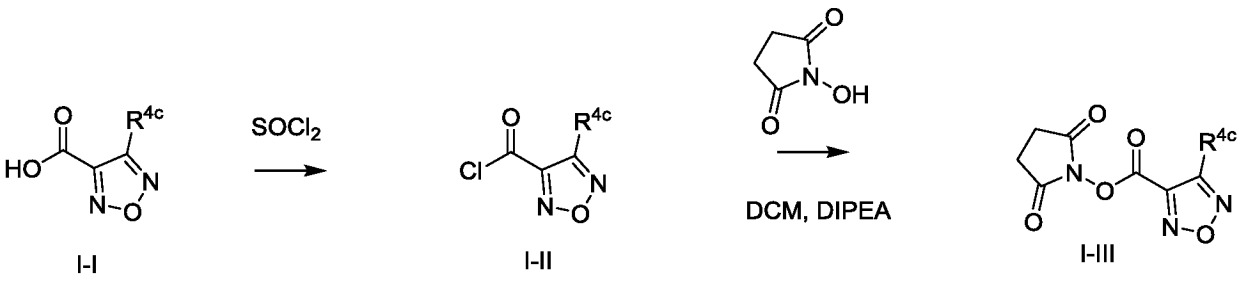
Схема 19



Альдегиды общей структуры **H-II** получают, как показано на **схеме 19**. В некоторых случаях сложные эфиры карбоновых кислот **H-III** можно восстановить с применением таких реагентов, как DIBAL-H, в таких растворителях, как DCM, с получением альдегидов **H-II**. Карбоновые кислоты **H-IV** можно превратить в соответствующие амиды **H-V** путем обработки *N,O*-диметилгидроксиламином в присутствии реагентов, таких как HATU или CDI, и в присутствии добавок, таких как DIPEA, в растворителях,

таких как DCM. Восстановление амидов **H-V** с применением восстановителей, таких как DIBAL-H или алюмогидрид лития, в растворителях, таких как DCM или этиловый эфир, дает соответствующие альдегиды **H-II**. Концевые олефины **H-VI** могут быть расщеплены в окислительных условиях путем обработки реагентами, такими как озон, в DCM с последующей обработкой диметилсульфидом с получением **H-II**. Альтернативно, обработка **H-VI** реагентами, такими как дигидрат осмата калия и периодат натрия, в растворителях, таких как THF и вода, дает альдегиды **H-II**.

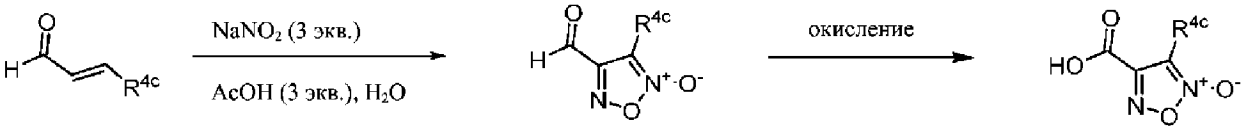
Схема 20



I-I I-II I-III

5-Замещенные оксадиазол-4-карбонилхлориды (**I-II**) и сложные эфиры *N*-гидроксисукцината (**I-III**) можно получить, как представлено на **схеме 20**. Кислоты **I-I** обрабатывают хлорирующим агентом, таким как избыток тионилхлорида, и после концентрирования получают соответствующие хлорангидриды **I-II**. Последующая реакция с *N*-гидроксисукцинимидом дает соответствующие сложные эфиры **I-III**.

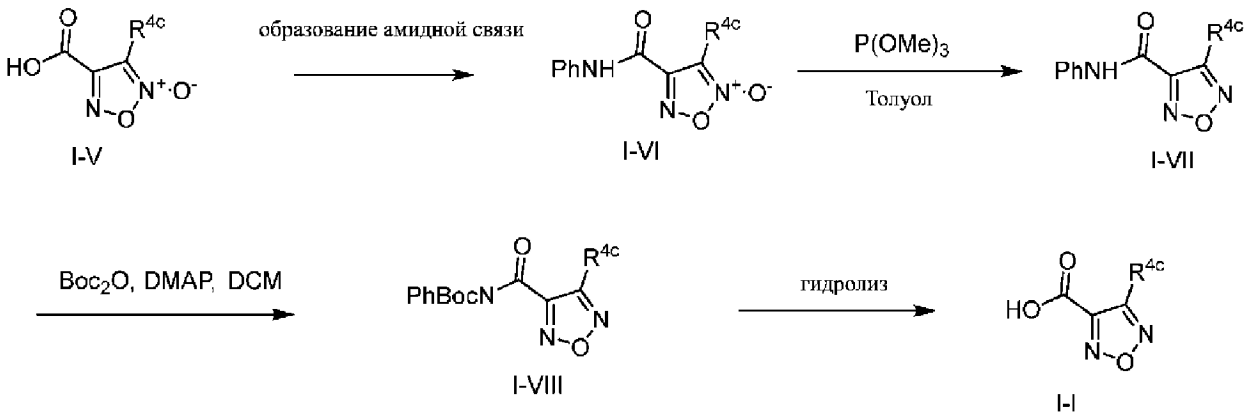
Схема 21



I-IV I-V

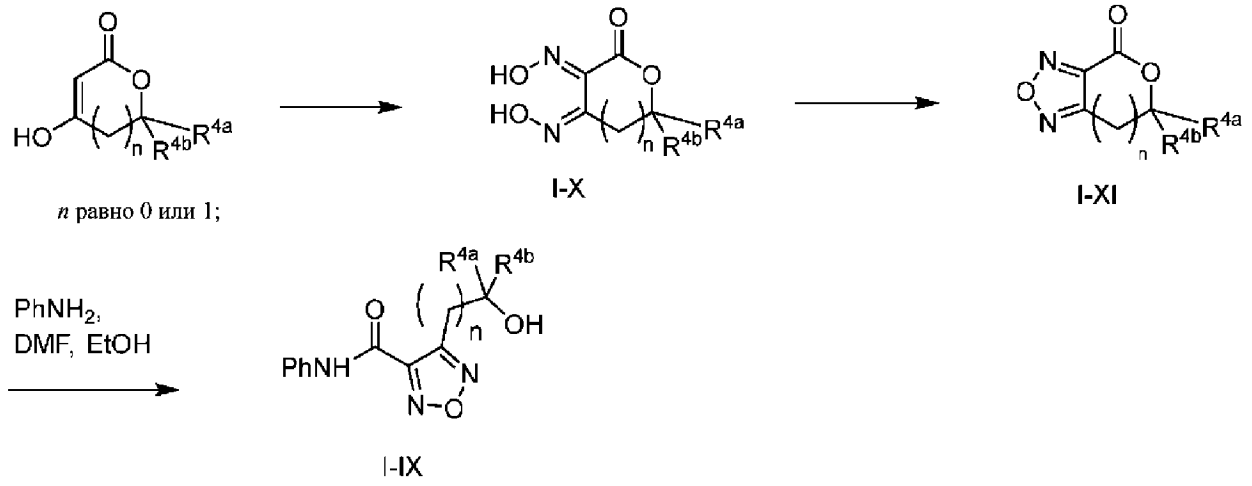
Оксадиазольные кислоты **I-V** можно получить, как показано на **схеме 21**. Обработка α,β-ненасыщенных альдегидов нитритом натрия в таких растворителях, как уксусная кислота, дает соответствующие оксадиазолформил-1,2,5-оксадиазол-2-оксиды **I-IV**. ОКИСЛЕНИЕ **I-IV** РЕАГЕНТОМ, ТАКИМ КАК РЕАГЕНТ ДЖОНСА, В РАСТВОРИТЕЛЕ, ТАКОМ КАК АЦЕТОН, ДАЕТ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ **I-V**.

Схема 22



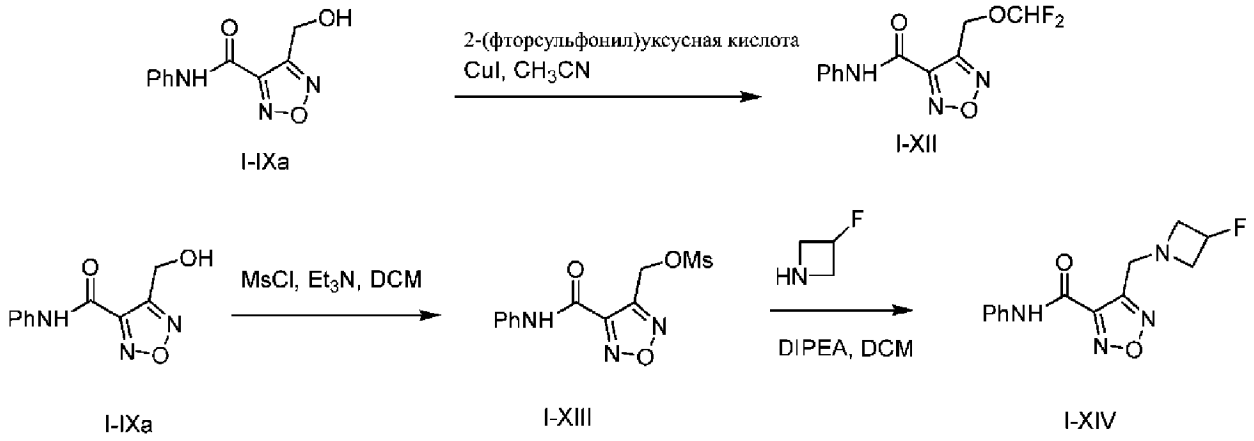
Оксадиаксоловые кислоты общей формулы **I-I** можно получить, как показано на **схеме 22**. Обработка кислот **I-V** анилином дает амиды **I-VI**. Затем восстановление триметилфосфитом в растворителе, таком как толуол, дает соединения **I-VII**. Последующая обработка **I-VII** ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии DMAP в растворителе, таком как DCM, дает соединения **I-VIII**. Затем обработка соединений **I-VIII** посредством LiOH в смеси THF/вода дает кислоты **I-I**.

Схема 23



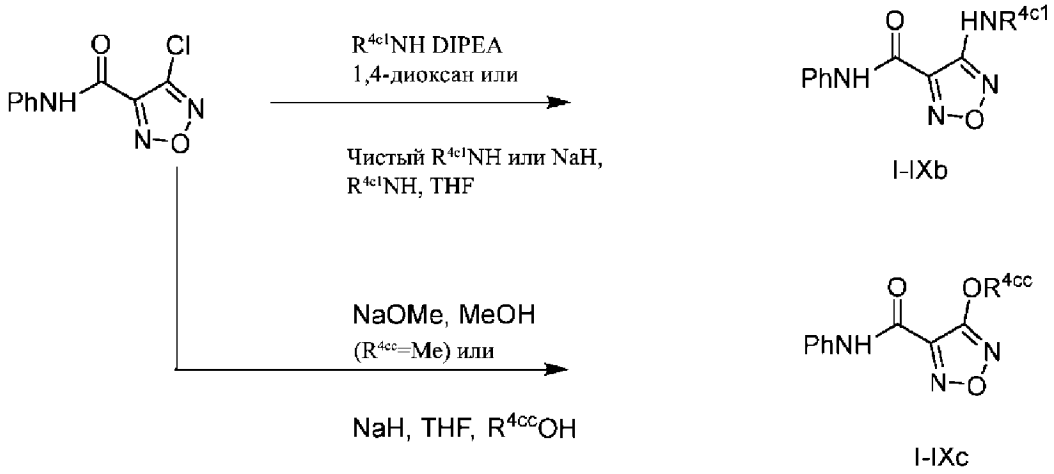
Амиды **I-IX** могут быть получены способом, показанным на **схеме 23**. Лактоны **I-XI** могут быть получены с применением процедур, описанных в Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-*2H*-4,6-dihydrofuro[3,4-*d*]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-*c*]furazan Systems. *Synthesis*. **1979**, *12*, 977. Затем обработка лактонов **I-XI** анилином в смеси растворителей, такой как DMF и EtOH, дает амиды **I-IX**.

Схема 24



Амиды оксадиазола можно получить, как показано на **схеме 24**. Обработка спирта **I-IXa** йодидом меди (I) и 2-(фторсульфонил)уксусной кислотой в растворителе, таком как ацетонитрил, дает соответствующий дифторметиловый эфир **I-XII**. Активация гидроксила в **I-IXa** с применением метансульфонилхлорида в присутствии Et_3N в растворителе, таком как DCM, дает **I-XIII**. Обработка **I-XIII** 3-присутствием DIPEA в растворителе, таком как DCM, дает **I-XIV**.

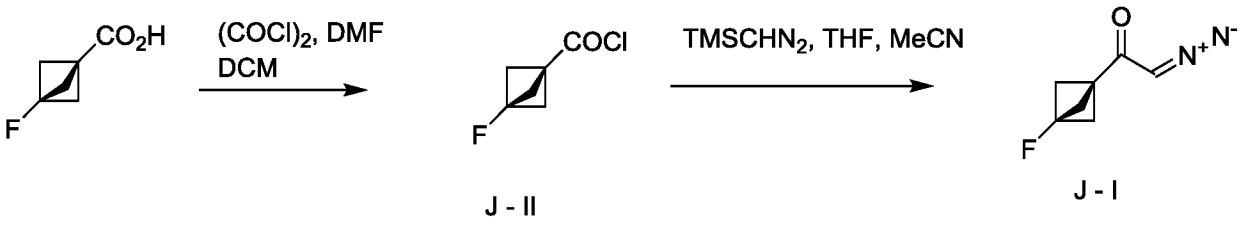
Схема 25



Амиды оксадиазола **I-IXb** и **I-IXc** можно получить, как показано на **схеме 25**. Обработка хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида некоторыми аминами в присутствии DIPEA в 1,4-диоксане, или гидрида натрия в THF, или в чистом виде дает амиды **I-IXb**. Аналогично, обработка хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида

некоторыми спиртами в присутствии гидрида натрия в THF или, в случае R^{4cc} = Me, метоксида натрия в метаноле дает амиды **I-IXc**.

Схема 26



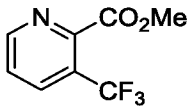
J - II J - I

Диазокетон **J-I** можно получить, как показано на **схеме 26**. Обработка 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты оксалилхлоридом в присутствии DMF в растворителе, таком как DCM, дает соответствующий хлорангидрид **J-II**. Затем последующая обработка **J-II** (триметилсилил)диазометаном в THF и ацетонитриле дает диазокетон **J-I**.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Промежуточное соединение 1

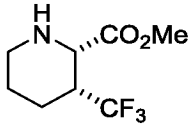
Метил 3-(трифторметил)пиколинат



Метанол (600 мл) охлаждали до 0 °C на ледяной бане, а затем по каплям добавляли AcCl (95 г, 1,2 моль) со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже 10 °C. После завершения добавления полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем добавляли чистую 3-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (30 г, 160 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали. Остаток разводили EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, слои смешивали, затем разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные слои сушили с помощью безводного $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 2

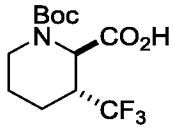
Метил (*цис*-2,3)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксилат



В реактор, содержащий DMF (260 мл) в атмосфере газообразного азота, добавляли метил-3-(трифторметил)пиколинат (20 г, 97 ммоль, промежуточное соединение 1), HCO_2NH_4 (37 г, 0,58 моль) и Pd/C (9,0 г, 20% масс./масс., 17 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MTBE. Объединенный фильтрат и промывную жидкость разводили водой. Слои смешивали и затем разделяли, и водную фазу экстрагировали дважды с использованием MTBE. Органические слои объединяли и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 3

(*Транс*-2,3)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновая кислота

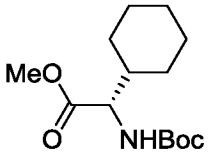


Метоксид натрия (2,6 г, 47 ммоль) добавляли к раствору метил(*цис*-2,3)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксилата (10 г, 47 ммоль, промежуточное соединение 2) в сухом MeOH (100 мл), и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем раствор нагревали до 45 °C и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Затем раствору давали остыть до комнатной температуры и выдерживали при этой температуре еще 24 ч. По истечении этого времени добавляли водный раствор HCl (80 мл, 1,0 M, 80 ммоль) и смесь частично концентрировали для удаления большей части MeOH. Полученный концентрированный водный раствор разводили водой (220 мл), затем добавляли Boc_2O (46 г, 0,21 моль) и $NaHCO_3$ (18 г, 0,21 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. По истечении этого времени pH реакционной смеси доводили до pH 6–7 с помощью 1 н. водного HCl. Затем смесь разводили THF (250 мл). Добавляли гидроксид лития (3,95 г, 165 ммоль) и воду (75 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени добавляли 1 Н водный раствор HCl, чтобы подкислить смесь. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли и затем концентрировали с получением бесцветного твердого вещества. Это твердое вещество кристаллизовали из смеси EtOAc / н-гептан (250 мл, 1:4 по объему) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 4

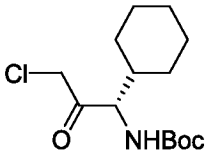
Метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетат



Ди-*трет*-бутилдикарбонат (200 мл, 870 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида (*S*)-метил-2-амино-2-циклогексилацетата (120 г, 578 ммоль) и TEA (240 мл, 1,73 моль) в DCM (1,5 л), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени pH смеси доводили до 5 путем добавления насыщенного водного раствора лимонной кислоты. Впоследствии смесь выливали в воду (1 л) и экстрагировали три раза DCM. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с петролейным эфиром (350 мл) и затем выделяли путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 5

трет-бутил-(*S*)-(3-хлор-1-циклогексил-2-оксопропил)карбамат

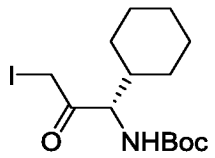


Раствор LDA получали путем добавления по каплям *n*-BuLi (194 мл, 2,5 М в гексане, 485 ммоль) к раствору диизопропиламина (62,0 мл, 441 ммоль) в THF (80 мл) при температуре –70 °C, а затем позволяя полученному раствору нагреться до 0 °C (ледяная баня) в течение 30 мин. Затем этот раствор по каплям добавляли к раствору –70 °C метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетата (20 г, 74 ммоль, промежуточное соединение 4) и хлорйодметана (21,6 мл, 295 ммоль) в THF (120 мл).

Полученную смесь перемешивали при –70 °C в течение 3 ч перед гашением насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали три раза EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 20 : 1 до 5 : 1 петролейный эфир / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде черного масла.

Промежуточное соединение 6

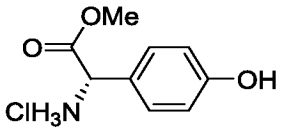
трет-бутил-(S)-(1-циклогексил-3-йод-2-оксопропил)карбамат



Йодид натрия (11,0 г, 73,4 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*S*)-(3-хлор-1-циклогексил-2-оксопропил)карбамата (35,0 г, 121 ммоль, промежуточное соединение 5) в ацетоне (150 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем смесь концентрировали и остаток разводили EtOAc (150 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат и промывной раствор объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 7

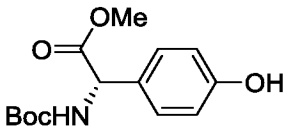
Метил (*S*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетата гидрохлорид



Тионилхлорид (711 г, 5,98 моль) добавляли к раствору (*S*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)уксусной кислоты (500 г, 2,99 моль) в MeOH (2,0 л) при 0 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После этого смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 8

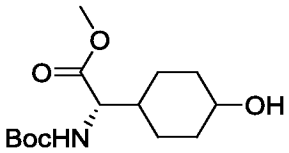
Метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксифенил)ацетат



Раствор K_2CO_3 (508 г, 3,68 моль) в воде (2,0 л) добавляли к суспензии гидрохлорида метил-(*S*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетата (400 г, 1,84 моль, промежуточное соединение 7) в 1,4-диоксане (1,0 л), и смесь охлаждали до 0 °C. Затем добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (421 г, 1,93 моль), смеси давали нагреться до 18 °C и перемешивали в течение 12 ч. По истечении этого времени смесь разводили EtOAc, слои перемешивали и затем разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 9

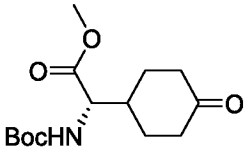
Метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетат



Диоксид платины (7,50 г, 33,1 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксифенил)ацетата (100 г, 355 ммоль, промежуточное соединение 8) в уксусной кислоте (1,0 л), и полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (48 фунтов на кв. дюйм) при 30 °C в течение 96 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желтого масла. Это масло очищали гель-хроматографией на силикагеле (от 10 : 1 до 1 : 1 петролейный эфир / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 10

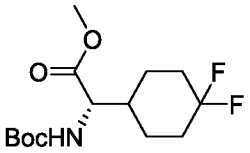
Метил-(S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-оксоциклогексил)ацетат



Периодинан Десса-Мартина (442 г, 1,04 моль) добавляли к раствору метил-(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетата (200 г, 696 ммоль, промежуточное соединение 9) в DCM (2,0 л) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при 10 °C в течение 12 ч. По истечении этого времени добавляли раствор Na_2SO_3 (400 г, 3,2 моль) в воде (5 л). Слои смешивали, а затем разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 11

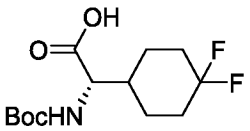
Метил-(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетат



Трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (85,6 г, 387 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил-(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-оксоциклогексил)ацетата (30,0 г, 105 ммоль промежуточного соединения 10) в DCM (300 мл) при 0 °C, и полученный раствор перемешивали при 10 °C в течение 12 ч. По истечении этого времени при перемешивании добавляли холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH водного слоя не начинал поддерживаться на уровне pH 7. Затем слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Это масло очищали гель-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / EtOAc, 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 12

(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусная кислота

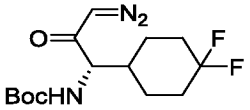


Раствор $LiOH•H_2O$ (21,8 г, 520 ммоль) в воде (250 мл) добавляли к раствору метил-(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетата (80,0 г, 260

ммоль, промежуточное соединение 11) в THF (500 мл), и смесь перемешивали при 10 °C в течение 3 ч. По истечении этого времени добавляли DCM (500 мл), слои перемешивали, а затем разделяли. Органический слой отбрасывали. pH водного слоя доводили до pH 2 с помощью 1 M водного раствора HCl и полученную смесь три раза экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, сушили с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 13

трет-бутил (*S*)-(3-диазо-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил)карбамат

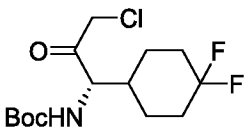


Изобутилхлорформиат (25,6 г, 187 ммоль) добавляли по каплям к раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусной кислоты (50,0 г, 170,4 ммоль, промежуточное соединение 12) и 4-метилморфолин (18,9 г, 187 ммоль) в THF (500 мл) при –20 °C, затем полученную смесь перемешивали при –20 °C в течение 30 мин. По истечении этого времени смесь фильтровали. Затем к фильтрату добавляли раствор свежеприготовленного диазометана в Et_2O* (1,8 л, приблизительно 3 экв.) при 0 °C, полученный раствор выдерживали при 0 °C в течение 12 ч. По истечении этого времени раствор частично концентрировали для удаления избытка диазометана, промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Это твердое вещество очищали гель-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / EtOAc, 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

*Получали в соответствии с de Boer, Th. J.; Backer, h. J. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16.

Промежуточное соединение 14

трет-бутил (*S*)-(3-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил)карбамат

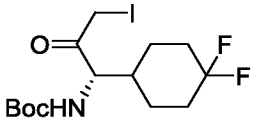


Раствор HCl в EtOAc (7,80 мл, 4,0 M, 31,2 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*S*)-(3-диазо-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил)карбамата (9,00 г, 28,3 ммоль, промежуточное соединение 13) в EtOAc (100 мл), и смесь перемешивали при 10 °C в

течение 2 ч. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали гель-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / EtOAc, 10 : 1) с получением бесцветного твердого вещества. Твердое вещество растирали с петролейным эфиром (200 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 15

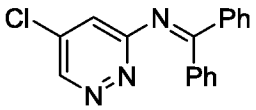
трет-бутил (*S*)-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-иодо-2-оксопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 6 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(3-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил)карбамата (промежуточное соединение 14) вместо *трет*-бутил (*S*)-(3-хлор-1-циклогексил-2-оксопропил)карбамата.

Промежуточное соединение 16

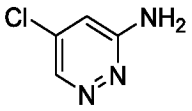
N-(5-хлорпиридазин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин



Перемешиваемую смесь Cs_2CO_3 (875 г, 2,68 моль), dppf (59,5 г, 107 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (49,2 г, 53,7 ммоль) в DME (1,4 л) нагревали до 40 °C, а затем добавляли по каплям раствор 3,5-дихлорпиридазина (200 г, 1,34 моль) и бензофенонимина (243 г, 1,34 моль) в DME (600 мл) при поддержании внутренней температуры 40–45 °C. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc, фильтрат и промывную жидкость объединяли и концентрировали. Остаток разводили EtOAc (600 мл) и полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили аспирацией с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 17

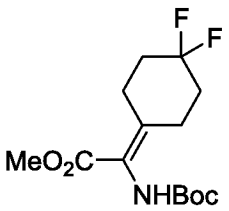
5-Хлорпиридазин-3-амин



N-(5-хлорпиридазин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин (297 г, 84% масс./масс., 0,85 моль, промежуточное соединение 16) разводили EtOAc (1,0 л) и водой (700 мл). Затем по каплям добавляли водный раствор HCl (300 мл, 5,0 N, 1,5 моль) при 20 °C и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. По истечении этого времени смесь фильтровали и фильтровальную подушку промывали 1 H водным раствором HCl (100 мл). Слои объединенного фильтрата и промывную жидкость разделяли, водный слой трижды промывали EtOAc. Водные слои объединяли и доводили pH до 8–9 5 H водным раствором NaOH. После перемешивания при 10–20 °C в течение 1 ч осадок собирали фильтрованием и промывали водой с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (134 г, 71% масс./масс.). Этот материал объединяли с другой партией, полученной аналогичным образом (36,2 г, 56% масс./масс.). Объединенные партии разводили водным раствором HCl (2,0 л, 1,0 н., 2,0 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Нерастворенные примеси удаляли фильтрованием и фильтровальную подушку промывали водой (100 мл). К объединенному фильтрату и промывной жидкости добавляли Thiol SiliaMetS® (20 г), и полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч, а затем фильтровали. Были проведены две дополнительные обработки Thiol SiliaMetS®, как описано выше. pH конечного фильтрата доводили до pH 9–10 с помощью 5 H водного раствора NaOH, и полученную смесь перемешивали при 10–20 °C в течение 1 ч. Осадок отделяли фильтрованием и затем сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 18

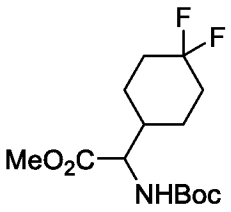
Метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)ацетат



Раствор 4,4-дифторциклогексан-1-она (250 г, 1,86 моль) в DCM (500 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому при 0 °C (ледяная баня) раствору метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-(диметоксифосфорил)ацетата (582 г, 1,96 моль) и DBU (289 г, 1,90 моль) в DCM (2,0 л) со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже 10 °C. Затем реакционной смеси давали нагреться до 20 °C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени добавляли воду (800 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли, органический слой трижды промывали водой и затем концентрировали. Остаток разводили *н*-гептаном (1 л), полученную взвесь перемешивали и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом при 50 °C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 19

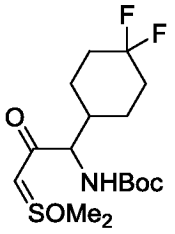
Метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетат



Метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)ацетат (750,0 г, 2,46 моль, промежуточное соединение 18) и Pd/C (75,0 г, 10% масс./масс., 71 ммоль) добавляли в реактор, содержащий THF (6,0 л), в атмосфере газообразного азота. Полученную смесь гидрировали с использованием баллона с H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали THF (1,5 л). Фильтрат и промывную жидкость объединяли и концентрировали. Остаток разводили *н*-гептаном (3,75 л), полученную суспензию перемешивали и затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом при 50 °C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20

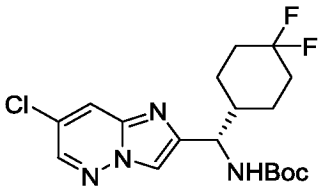
трет-бутил-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-2-оксопропил)карбамат



Суспензию хлорида триметилсульфоксония (552 г, 4,29 моль) и *трет*-бутоксид калия (386 г, 3,44 моль) в THF (2,64 л) перемешивали при 10–20 °C в течение 2 ч. По прошествии этого времени добавляли по каплям раствор метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетата (660 г, 2,15 моль, промежуточное соединение 19) в THF (2,64 л) со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже 20 °C. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 10–20 °C в течение 48 ч. После этого по каплям добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (1,32 л). Полученную смесь разводили водой (1,32 л) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь частично концентрировали для удаления THF и выделяли осадок фильтрованием. Осадок на фильтре суспендировали в воде (1 л) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме при 50 °C с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 21

трет-бутил-*N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат



Смесь 5-хлорпиридазин-3-амина (15,0 г, 116 ммоль, промежуточное соединение 17), *трет*-бутил-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-2-оксопропил)карбамата (46,8 г, 127 ммоль, промежуточное соединение 20), K_3PO_4 (1,23 г, 5,80 ммоль) и молекулярных сит 4 Å (3,0 г) в толуоле (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем в атмосфере азота добавляли

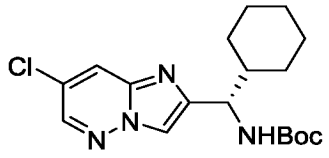
$[Ir(cod)Cl]_2$ (1,56 г, 2,32 ммоль), полученную смесь нагревали до 95 °C и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционной смеси давали остыть до 30 °C, а затем фильтровали. Фильтровальную подушку промывали EtOAc, а затем объединенный фильтрат и промывную жидкость концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5 : 1 петролейный эфир / EtOAc) с получением светло-желтого твердого вещества. Это твердое вещество очищали СФХ на хиральной стационарной фазе (Daicel CHIRALPAK® AS-H, 60:40, 2 мМ NH_3 в растворе $MeOH/CO_2$) с получением энантиомера S в качестве второго элюирующегося изомера. Требуемые фракции концентрировали, разводили *н*-гептаном (2,5 объема) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукт выделяли фильтрованием и затем сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 21

трет-бутил-(*S*)-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-иодо-2-оксопропил)карбамат (500 мг, 1,98 ммоль, промежуточное соединение 15), 5-хлорпиридазин-3-амин (171 мг, 1,32 ммоль), $NaHCO_3$ (302 мг, 3,60 ммоль) и t-BuOH (20 мл) добавляли в круглодонную колбу на 50 л. Полученную смесь перемешивали при 135 °C в течение 20 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем растирали с EtOAc (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–100% петролейный эфир : этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 22

трет-бутил-(*S*)-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)карбамат

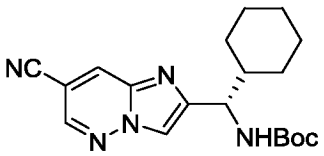


5-хлорпиридазин-3-амин (1,5 г, 12 ммоль, промежуточное соединение 17) добавляли к раствору *трет*-бутил-(S)-(1-циклогексил-3-йодо-2-оксопропил)карбамата (13,2 г, 34,6 ммоль, промежуточное соединение 6) и $NaHCO_3$ (3,89 г, 46,3 ммоль) в *t*-BuOH (30 мл). Затем смесь перемешивали при 130 °C в течение 48 ч. По истечении этого времени смеси давали остыть до комнатной температуры и затем фильтровали через слой

Celite®. Подушку промывали EtOAc, промывную жидкость объединяли с фильтратом и разводили водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 1 : 0 до 4 : 1 петролейный эфир / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение 23

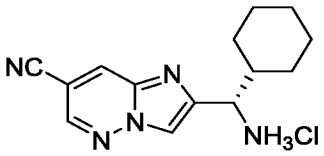
трет-бутил-(*S*)-((7-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)карбамат



Смесь *трет*-бутил-(*S*)-((7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)карбамата (800 мг, 2,19 ммоль, промежуточное соединение 22), $Zn(CN)_2$ (644 мг, 5,48 ммоль) и порошок цинка (29 мг, 0,44 ммоль) в DMA (8,0 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин, затем $Pd_2(dba)_3$ (405 мг, 0,442 ммоль) и XPhos (420 мг, 0,881 ммоль). Смесь барботировали аргоном еще 5 мин. Затем смесь перемешивали при 120 °C под микроволновым излучением в течение 2 ч. По истечении этого времени смеси давали остыть до комнатной температуры и затем фильтровали через слой Celite®. Подушку промывали EtOAc, промывную жидкость объединяли с фильтратом и разводили водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (2 : 1 петролейный эфир / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение 24

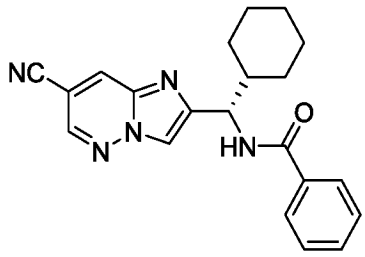
(*S*)-2-(амино(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбонитрила гидрохлорид



Раствор HCl (5,5 мл, 4,0 М в EtOAc, 22 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(S)-((7-цианоимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)карбамата при 0 °C (500 мг, 1,41 ммоль, промежуточное соединение 23) и EtOAc (5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0 °C. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 25

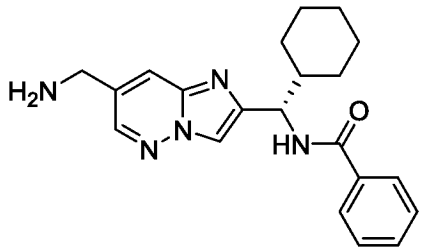
(*S*)-*N*-((7-цианоимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)бензамид



Чистый HATU (156 мг, 0,410 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида (*S*)-2-(амино(циклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбонитрила (100 мг, 0,343 ммоль, промежуточное соединение 24), бензойную кислоту (50 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,1 ммоль) в DCM (2,0 мл), и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Затем смесь выливали в воду (10 мл) и трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 1 : 0 до 3 : 1 DCM / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 26

(*S*)-*N*-((7-(аминометил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)бензамид

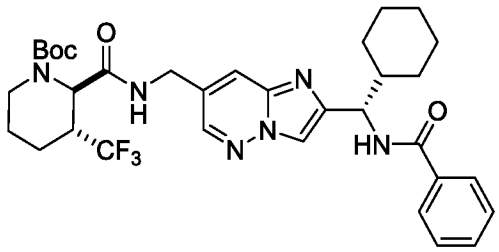


Никель Ренея® (193 мг, взвесь в воде) добавляли к смеси (*S*)-*N*-((7-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)бензамида (191 мг, 0,531 ммоль, промежуточное соединение 25) и водный раствор NH_4OH (1,0 мл, 28% масс./масс. аммиака, 15 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм)

при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOH. Фильтрат и промывную жидкость объединяли и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение 27

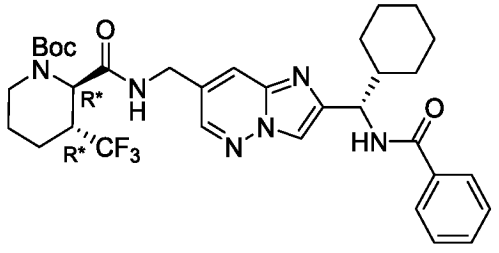
трет-бутил (*транс*-2,3)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



Чистый HATU (399 мг, 1,05 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-*N*-((7-(аминометил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(циклогексил)метил)бензамида (350 мг, 0,963 ммоль, промежуточное соединение 26), (транс-2,3)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (273 мг, 0,918 ммоль, промежуточное соединение 3) и DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и затем три раза экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 1 : 0 до 1 : 2 петролейный эфир / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в желтого твердого вещества.

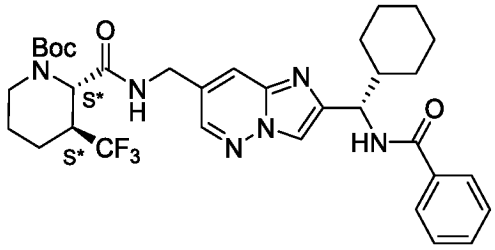
Промежуточное соединение 28

трет-бутил (*транс*-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 29

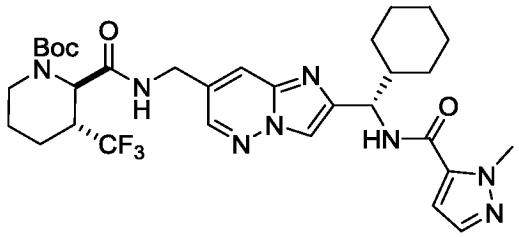
трет-бутил (*транс*-2*S**,3*S**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-бутил (*транс*-2,3)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 27) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel CHIRALPAK® IC, 45 : 55 EtOH (содержащий 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой промежуточное соединение 28, а второй элюирующийся изомер представлял собой промежуточное соединение 29.

Промежуточное соединение 30

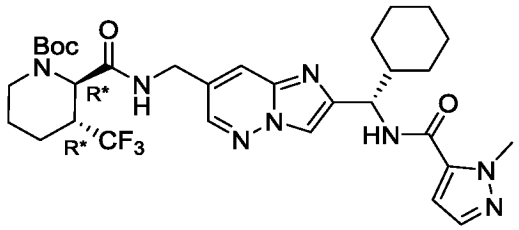
трет-бутил (*транс*-2,3)-2-(((2-((*S*)-циклогексил(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 27 с использованием 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 31

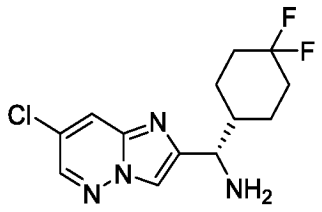
трет-бутил (*транс*-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-циклогексил(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-бутил (*транс*-2,3)-2-(((2-((*S*)-циклогексил(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 30) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel CHIRALPAK® IC, 45 : 55 *i*-PrOH (содержащий 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3) / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде первого элюирующегося изомера.

Промежуточное соединение 32

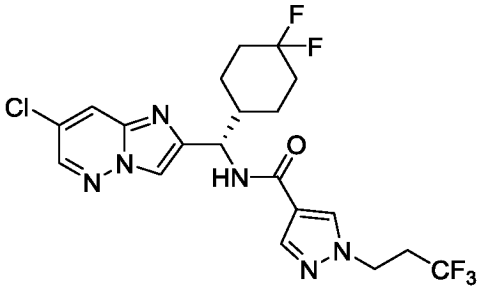
(S)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамин



Трифторуксусную кислоту (8,0 мл, 100 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамату (2,00 г, 4,99 ммоль, промежуточное соединение 21) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. По истечении этого времени полученный раствор концентрировали, а затем разводили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Слои смешивали и затем разделяли, и водный слой дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 33

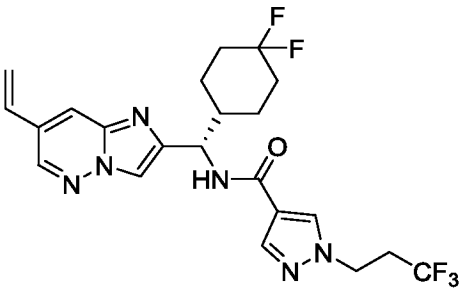
(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Основание Хюнига (0,52 мл, 3,0 ммоль) добавляли к смеси (*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамина (750 мг, 2,49 ммоль, промежуточное соединение 32), 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (523 мг, 2,54 ммоль) и HOBt (337 мг, 2,49 ммоль) в MeCN (13 мл), и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли EDCI (478 мг, 2,49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью MeCN / вода (20 мл, 1 : 1 по объему), а затем водой (20 мл). Фильтрат, который становился гетерогенным при введении воды, объединяли с осадком на фильтре и повторно фильтровали. Новый осадок промывали водой, а затем сушили аспирацией. Этот осадок разводили ацетоном (~10 мл), а затем фильтровали. Затем фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 34

(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

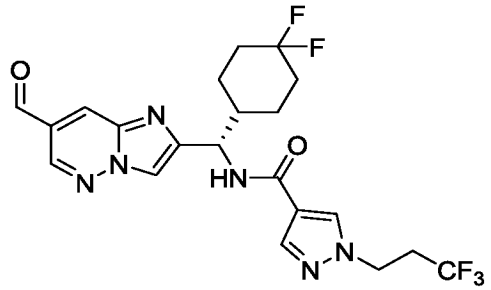


(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (790 мг, 1,37 ммоль, 85% масс./масс., промежуточное соединение 33), трифтор(винил)борат калия (275 мг, 2,05 ммоль),

$Pd(dtbpf)Cl_2$ (180 мг, 0,27 ммоль) и K_3PO_4 (870 мг, 4,1 ммоль) объединяли в реакторе, реактор вакуумировали и три раза заполняли азотом. Затем смесь разводили 1,4-диоксаном и водой (15 мл, 4:1 по объему) и полученную смесь барботировали аргоном в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 2,5 ч. По истечении этого времени реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, а затем разводили водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого остатка. Этот остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 50% до 100% EtOAc / гексан, затем от 50% до 100% ацетон/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 35

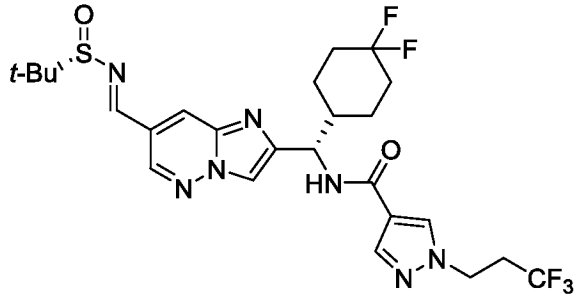
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



К раствору $NaIO_4$ (1,1 г, 5,2 ммоль) в воде (25 мл) добавляли раствор (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-внилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (500 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение 34) в 1,4-диоксане (25 мл), затем добавляли $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (76 мг, 0,21 ммоль) и перемешивали полученную смесь 1,5 ч при к. т. После этого времени полученную густую суспензию разводили водой и трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого остатка. Этот остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 30% до 100% ацетон/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 36

N-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-

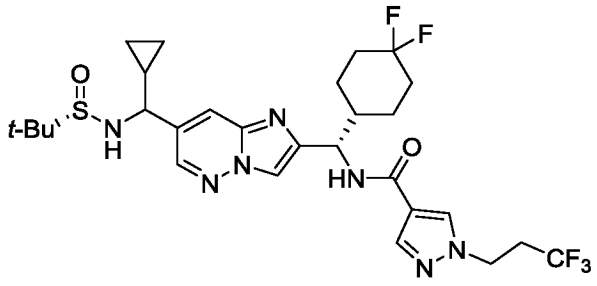


карбоксамид

Сульфат меди(II) (311 мг, 1,95 ммоль) и PPTS (15 мг, 0,061 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2 -b]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (310 мг, 0,61 ммоль, промежуточное соединение 35) и (*S*)-(–)-2-метил-2-пропансульфинамида (77 мг, 0,64 ммоль) в THF (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении этого времени добавляли дополнительную порцию $CuSO_4$ (311 мг, 1,95 ммоль) и смесь перемешивали при 55 °C в течение 8 ч, а затем при 45 °C еще 16 ч. По истечении этого времени добавляли Celite® и смесь фильтровали. Подушку промывали DCM, фильтрат и промывную жидкость объединяли и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 37

N-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

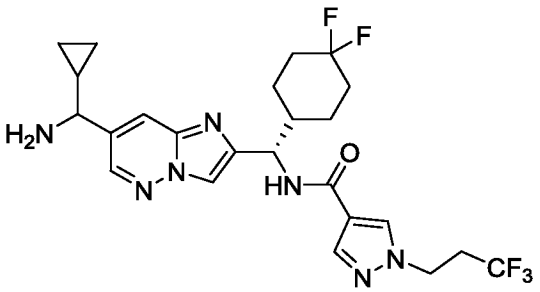


Раствор циклопропилмагнийбромида (2,0 мл, 0,92 М в 2-MeTHF, 1,8 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору –78 °C *N*-((*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (360

мг, 0,61 ммоль, промежуточное соединение 36) в DCM (6,5 мл), и полученный раствор медленно нагревался до 0 °C в течение 1 часа. По истечении этого времени добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl, а затем воду. Слои смешивали, а затем разделяли. Водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Эту пену очищали хроматографией на силикагеле (от 50% до 100% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки. Анализ ^{1}H ЯМР показал смесь диастереомеров 4 : 1.

Промежуточное соединение 38

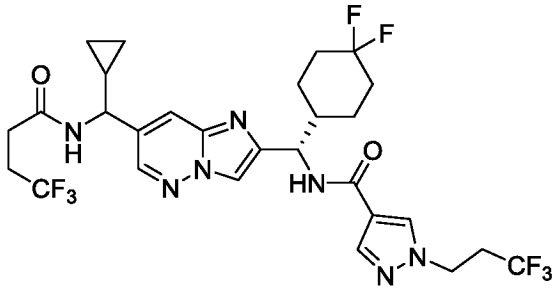
N-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3- трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Раствор HCl (0,32 мл, 4,0 М в диоксане, 1,3 ммоль) добавляли к раствору *N*-((1*S*)-(7-(((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил) имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (292 мг, 91% масс./масс., 0,420 ммоль, промежуточное соединение 37) в 1,4-диоксане (3,0 мл), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. По истечении этого времени полученный раствор концентрировали. Осадок разводили EtOAc и водой. Слои смешивали и затем разделяли и водный слой промывали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, экстрагировали водой и затем отбрасывали. Водные слои объединяли, подщелачивали 15% водным раствором NaOH и трижды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси, в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 39

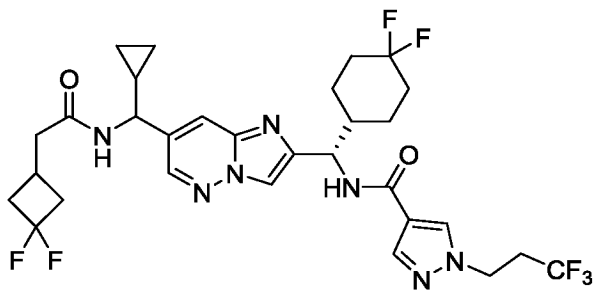
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Смесь *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (117 мг, 0,210 ммоль, 96% масс./масс., промежуточное соединение 38), 4,4,4-трифтормасляной кислоты (34 мг, 0,24 ммоль) и HOBt (29 мг, 0,21 ммоль) разводили MeCN (1,2 мл). Добавляли основание Хюнига (0,044 мл, 0,26 ммоль), а затем EDCI (41 мг, 0,21 ммоль), и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин., а затем при 45 °C в течение 2 ч. По истечении этого времени добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 40% до 100% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветной пленки.

Промежуточное соединение 40

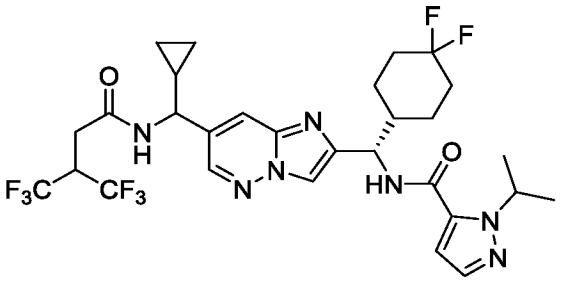
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифтормасляной кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 41

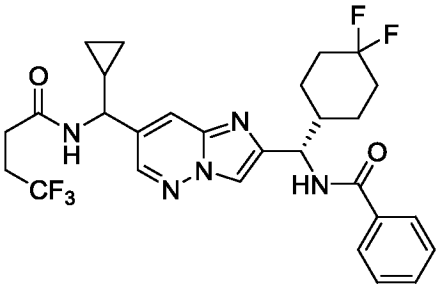
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и 4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутановой кислоты вместо 4,4,4-трифтормасляной кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 42

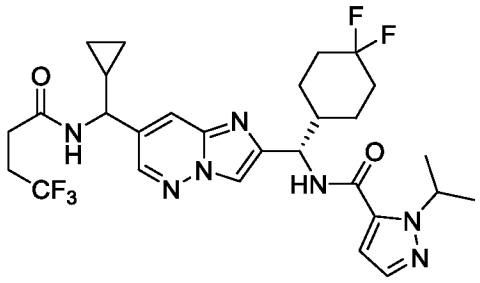
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием бензойной кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 43

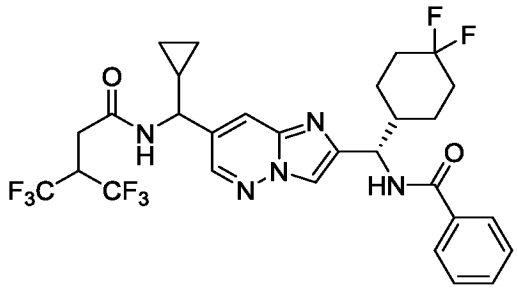
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 44

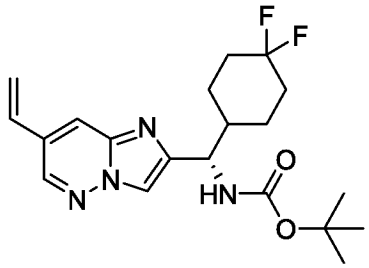
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием бензойной кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и 4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутановой кислоты вместо 4,4,4-трифтормасляной кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 45

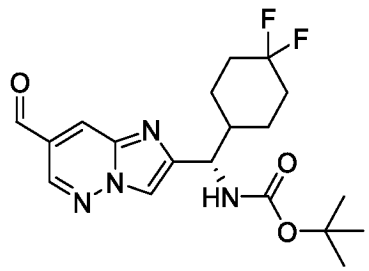
трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



трет-бутил-*N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат (9,00 г, 22,5 ммоль, промежуточное соединение 21), калий трифтор(винил)борат (4,51 г, 33,7 ммоль) и K_3PO_4 (14,3 г, 67,4 ммоль) добавляли под избыточным давлением газообразного азота в реактор, содержащий 1,4-диоксан и воду (250 мл, 5:1 об./об., барботированный аргоном перед применением). Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (88 °C), затем добавляли раствор RuPhos Pd G3 (470 мг, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч. По истечении этого времени смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали для удаления большей части 1,4-диоксана. Остаток разводили EtOAc и водой, слои разделяли и дважды экстрагировали водный слой с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пены.

Промежуточное соединение 46

трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамат

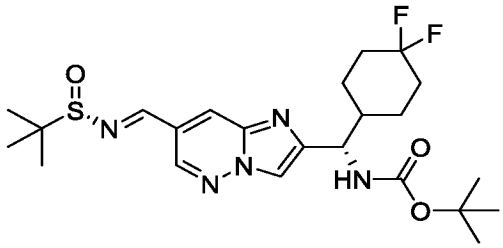


Раствор $NaIO_4$ (24,0 г, 112 ммоль) в воде (540 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (8,81

г, 22,5 ммоль, промежуточное соединение 45) в 1,4-диоксане (540 мл), а затем добавляли $K_2OsO_4•2H_2O$ (827 мг, 2,25 ммоль). Реакционная смесь сразу начала нагреваться, поэтому реактор поместили в баню со льдом на 15 мин для поддержания температуры, близкой к 30 °C. По истечении этого времени реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,75 ч. По истечении этого времени полученную густую суспензию фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, слои смешивали и затем разделяли, и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали концентрированным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и затем промывали солевым раствором, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали с получением желтовато-коричневой пены. Эту пену очищали хроматографией на силикагеле (от 20% до 50% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены.

Промежуточное соединение 47

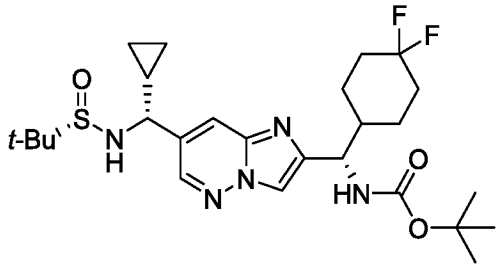
трет-бутил-((*S*)-(7-(((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Смесь *трет*-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (7,65 г, 19,4 ммоль, промежуточное соединение 46), (*S*)-(–)-2-метил-2-пропансульфинамида (2,47 г, 20,4 ммоль), $CuSO_4$ (9,91 г, 62,1 ммоль) и PPTS (488 мг, 1,94 ммоль) разводили THF (64 мл) и смесь перемешивали при 55 °C в течение ночи. По истечении этого времени смесь разводили DCM, добавляли Celite® и смесь фильтровали. Фильтровальную подушку промывали DCM, фильтрат и промывную жидкость объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены оранжевого цвета.

Промежуточное соединение 48

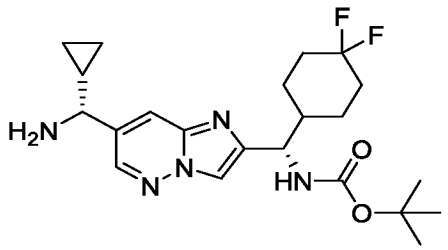
трет-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Раствор *трет*-бутил-((*S*)-(7-(((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (9,65 г, 19,4 ммоль, промежуточное соединение 47) в DCM (205 мл) охлаждали до –78 °C. Затем добавляли раствор циклопропилмагнийбромида в 2-MeTHF (51 мл, 0,88 M, 45 ммоль) со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже –60 °C. Когда добавление было завершено, полученный раствор перенесли на ледяную баню и дали ему медленно нагреться до 0 °C в течение 1 ч. По истечении этого времени добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl. Затем добавляли достаточное количество воды для растворения осадка, образовавшегося при добавлении раствора NH_4Cl, и слои перемешивали, а затем разделяли. Водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали с получением коричневой пены. Этот остаток дважды очищали хроматографией на силикагеле (от 30% до 70% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пены.

Промежуточное соединение 49

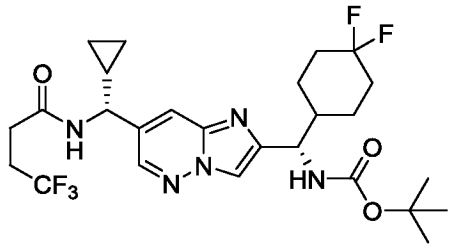
трет-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Раствор HCl в 1,4-диоксане (6,7 мл, 4,0 М, 27 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (6,64 г, 11,7 ммоль, промежуточное соединение 48) в EtOAc (58 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После этого к полученной суспензии добавляли дополнительное количество HCl в 1,4-диоксане (0,29 мл, 4,0 М, 1,2 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 24 ч. Затем суспензию разводили водой (40 мл), слои смешивали и затем разделяли. Органический слой дважды экстрагировали водой (2 x 10 мл), все водные слои объединяли и затем промывали Et_2O (25 мл). Промывную жидкость Et_2O отбрасывали. Водный слой подщелачивали 15% водным раствором NaOH и затем трижды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневой пены.

Промежуточное соединение 50

трет-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

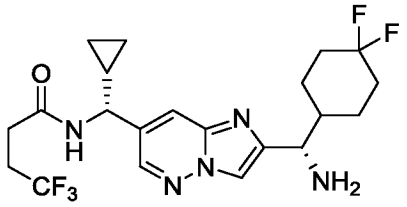


В колбу помещали брусок для перемешивания, *трет*-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (500 мг, 1,11 ммоль, промежуточное соединение 49), 4,4,4-трифторомасляную кислоту (171 мг, 1,17 ммоль), HOBt (158 мг, 1,17 ммоль), ацетонитрил (50 мл) и основание Хюнига (0,29 мл, 1,67 ммоль) и раствор перемешивали до однородности (около 5 мин). К раствору добавляли EDCI (224 мг, 1,17 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 45 °C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды и этилацетата. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали

и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 51

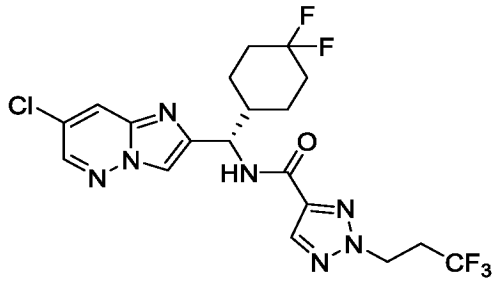
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид



В колбу помещали брусок для перемешивания, *трет*-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил (4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (600 мг, 1,072 ммоль, промежуточное соединение 50) и TFA (3 мл, 39,2 ммоль) затем перемешивали в течение 5 мин. Реакцию концентрировали с образованием желтого масла и гасили осторожным добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Основную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 52

(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

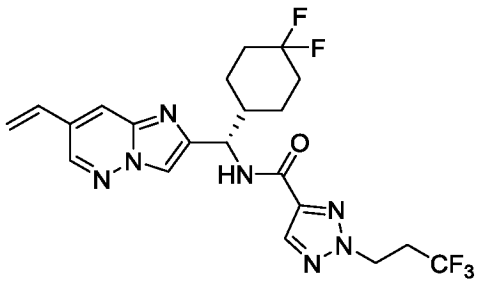


В колбу помещали брусок для перемешивания, (*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамин (0,5 г, 1,48 ммоль, промежуточное соединение 32), 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (0,34 г, 1,63 ммоль, промежуточное соединение 76), HOBt (0,21 г, 1,56 ммоль), ацетонитрил (45 мл), и основание Хюнига (1,02 мл, 0,75 г/мл, 5,93 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение 5 мин, затем к раствору добавляли EDCI (0,298 г, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 x 3 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 53

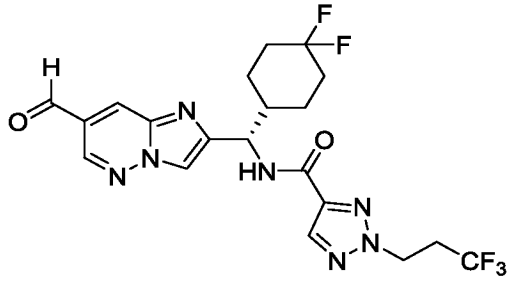
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Во флакон для микроволновой печи помещали брусок для перемешивания, (*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (460 мг, 0,935 ммоль, промежуточное соединение 52), трифтор калия(винил)борат (188 мг, 1,40 ммоль), K_3PO_4 (596 мг, 2,81 ммоль), и 1,4-диоксан и воду (10 мл, 5 : 1 об./об.). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, затем добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (122 мг, 0,187 ммоль) и смесь дополнительно барботировали аргоном в течение 5 мин. Флакон запечатывали, нагревали до 100 °C с помощью микроволнового излучения и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой и этилацетатом. Слои разделяли и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали в коричневое масло. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 54

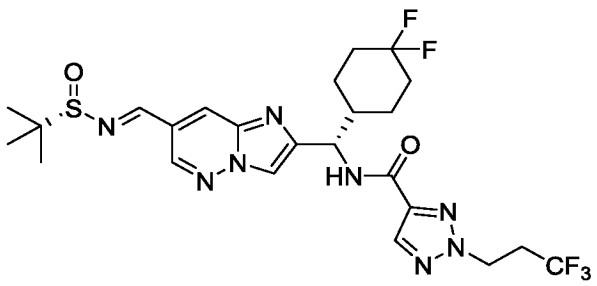
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



В колбу помещали брусок для перемешивания, (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (350 мг, 0,724 ммоль, промежуточное соединение 53), 1,4-диоксан и воду (60 мл, 1 : 1 об./об.) и $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (53,3 мг, 0,145 ммоль). К раствору добавляли $NaIO_4$ (0,774 г, 3,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени полученную густую суспензию разводили дополнительным количеством воды и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали с получением коричневого остатка. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (10–100% этилацетат / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 55

N-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

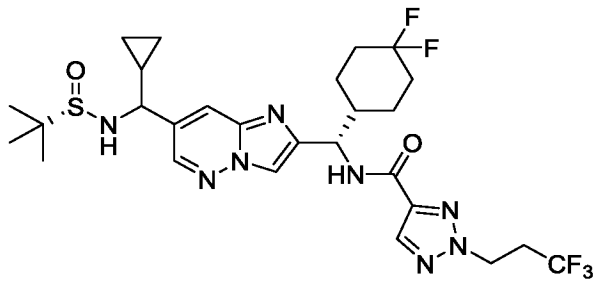


Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

(280 мг, 0,57 ммоль, промежуточное соединение 54) (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (141 мг, 1,17 ммоль), PPTS (39 мг, 0,15 ммоль), сульфат меди(II) (956 мг, 5,99 ммоль) и THF (2,5 мл). Флакон герметизировали и перемешивали в течение ночи при 75 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли Celite® и смесь фильтровали, промывая DCM. Фильтрат и объединенные промывные жидкости концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде стекловидного желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 56

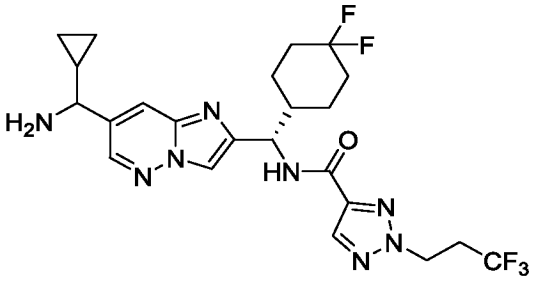
N-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



В колбу вносили *N*-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (180 мг, 0,306 ммоль, промежуточное соединение 55) и THF (3,25 мл). Колбу охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор циклопропилмагнийбромида (0,950 мл, 1 М в 2-метилтетрагидрофуране, 0,948 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали на насыщенный водный раствор NH_4Cl и дополнительно разводили водой и этилацетатом. Слои разделяли и дополнительное время экстрагировали водный слой с помощью этилацетата (10 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета. Анализ ^{1}H ЯМР показал смесь диастереомеров 3 : 1.

Промежуточное соединение 57

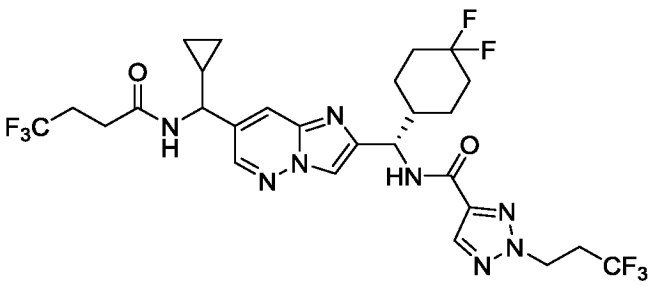
N-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



В колбу помещали брусок для перемешивания, *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (175 мг, 0,27 ммоль, промежуточное соединение 56), 1,4-диоксан (2 мл) и HCl (0,21 мл, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем конденсировали с образованием остатка почти белого цвета. Неочищенное вещество было перенесено в воду, и его промывали с помощью гексанов (2 x 5 мл). Водный слой подщелачивали добавлением 1 Н водного раствора NaOH, затем экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси, в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 58

N-(1*S*)-(7-(циклопропил (4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

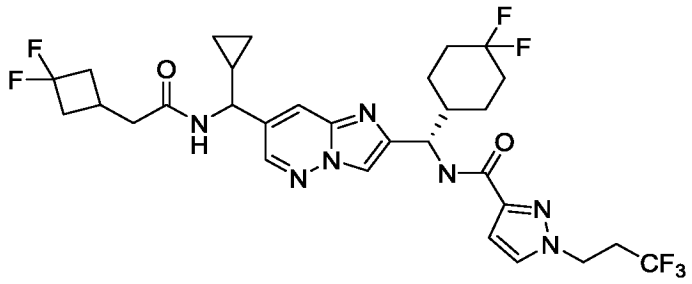


Во флакон помещали брусок для перемешивания, 4,4,4-трифтормасляную кислоту (40 мг, 0,27 ммоль), HATU (105 мг, 0,27 ммоль), и DMF (1 мл), затем перемешивали в течение 5 мин. В перемешанный однородный раствор добавляли *N*-((1*S*)-(7-

(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (110 мг, 0,21 ммоль, промежуточное соединение 57) и основание Хюнига (0,072 мл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 мин, затем выливали на воду и разводили этилацетатом. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором хлорида лития, затем солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали с получением стеклообразного остатка. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% (10% MeOH в этилацетате) / гексан) с получением смеси диастереомеров в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 59

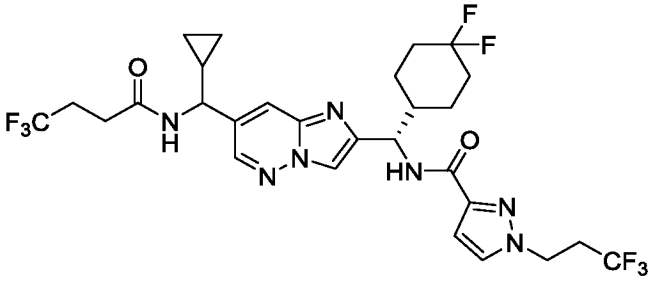
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 60

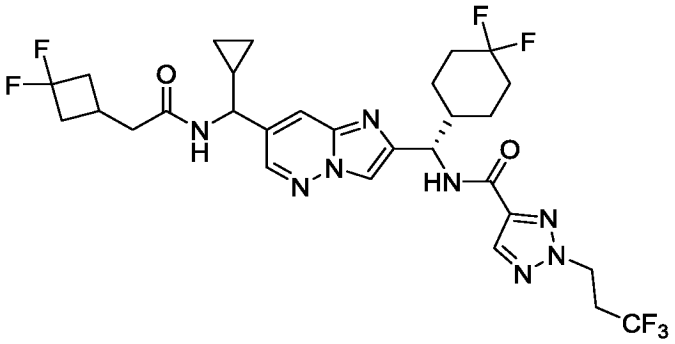
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 59 с использованием 4,4,4-трифторбутановой кислоты вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 61

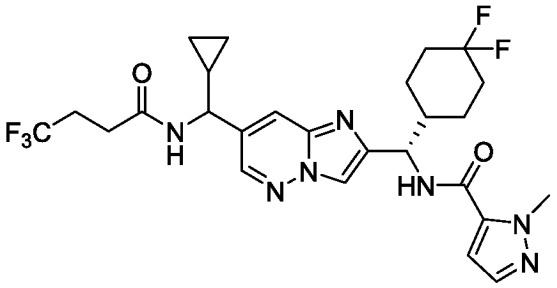
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 62

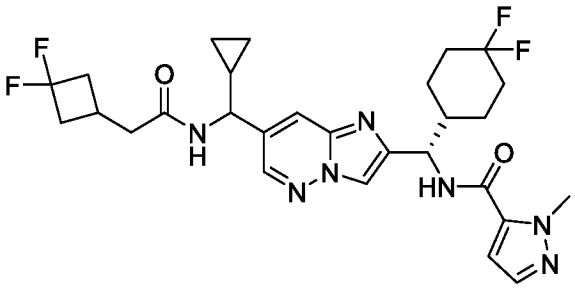
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3--триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 63

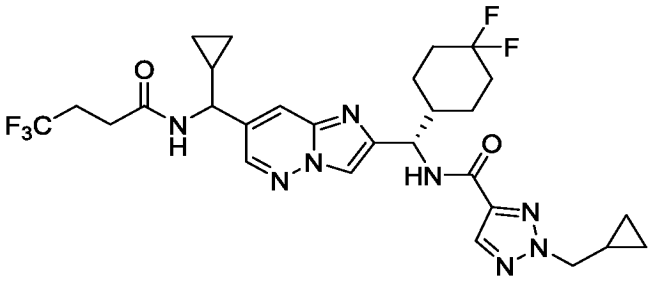
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 62 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 64

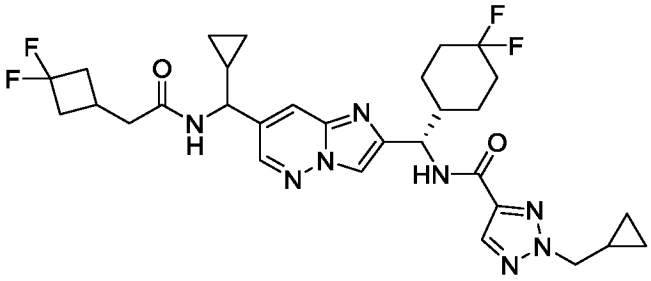
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточной соединение 106) вместо 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3--триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 65

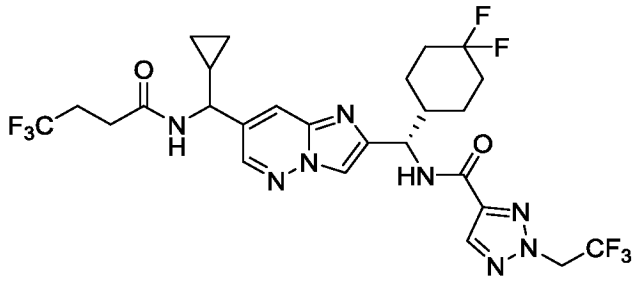
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 64 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 66

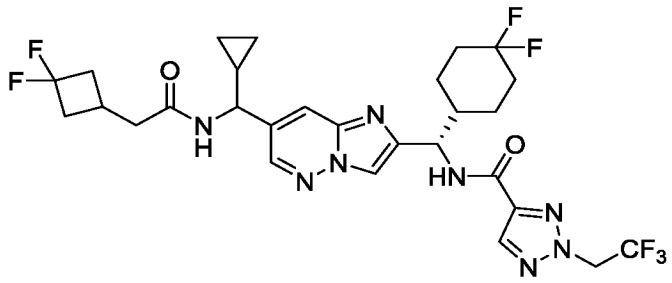
N-(1*S*)-(7-(циклопропил (4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием 2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 104) вместо 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3--триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 67

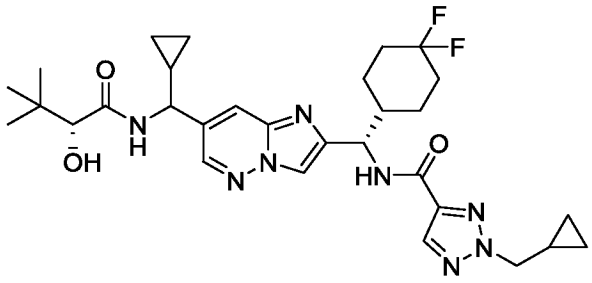
N-(1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)метил)имидазо [1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 66 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 68

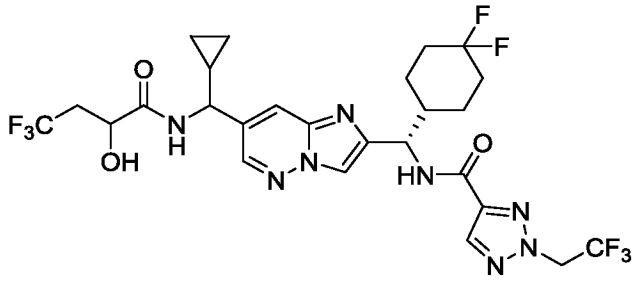
N-((1*S*)-(7-(циклопропил((*R*)-2-гидрокси-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 64 с использованием (*R*)-2-гидрокси-3,3-диметилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 69

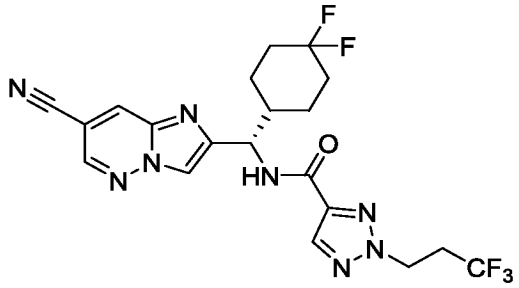
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-2-гидроксибутанамидо)метил)имидазо [1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 66 с использованием 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде стекловидного твердого вещества.

Промежуточное соединение 70

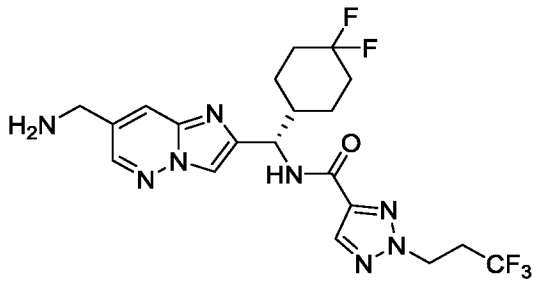
(*S*)-*N*-((7-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Во флакон для микроволновой печи помещали брусок для перемешивания, (*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (1520 мг, 3,09 ммоль, промежуточное соединение 52), дицианоцинк (363 мг, 3,09 ммоль), XPhos (76 мг, 0,155 ммоль), XPhos Pd G1 (122 мг, 0,155 ммоль) и NMP (15 мл). Флакон продували аргоном в течение 5 мин, запаивали, нагревали до 110 °C с помощью микроволнового излучения и перемешивали в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, прежде чем ее выливали на воду. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин, затем собирали фильтрованием. Твердые вещества растворяли в этилацетате, промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% (10% метанол в этилацетате) / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 71

(*S*)-*N*-((7-(аминометил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

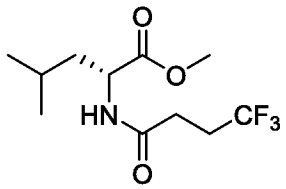


В колбу помещали брусок для перемешивания, (*S*)-*N*-((7-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (400 мг, 0,83 ммоль, промежуточное соединение 70), Raney®

Nickel (340 мг, 2,9 ммоль), NH_3 (8 мл, 28% в воде), и этанол (24 мл). Колбу откачивали и заполняли азотом три раза перед тем, как колбу откачивали и помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® с промывкой MeOH. Объединенный фильтрат и органические промывные воды конденсировали в стекловидное коричневое твердое вещество. Вещество очищали кислотной ВЭЖХ (SunFire® Prep C18 OBD™ 5 мкм, колонка 30 x 250 мм, 0–100% ацетонитрил (0,05% TFA) / вода (0,05% TFA)) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 72

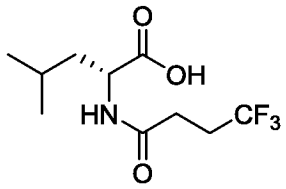
Метил (4,4,4-трифторбутаноил)-*D*-лейцинат



В колбу помещали брусок для перемешивания, метил-*D*-лейцинат (500 мг, 2,75 ммоль), 4,4,4-трифтормасляную кислоту (423 мг, 2,89 ммоль), MeCN (50 мл), HOBt (390 мг, 2,89 ммоль) и основание Хюнига (1,2 мл, 6,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли EDCI (555 мг, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, выливали на воду и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и конденсировали в прозрачное масло, которое очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат/гексан, обнаружение ELSD, окрашивание CAM для визуализации TLC) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

Промежуточное соединение 73

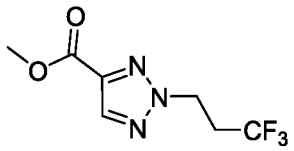
(4,4,4-трифторбутаноил)-*D*-лейцин



В колбу помещали брусок для перемешивания, метил-(4,4,4-трифторбутаноил)-*D*-лейцинат (650 мг, 2,40 ммоль, промежуточное соединение 72), этанол (1 мл), воду (1 мл) и гидроксид лития (289 мг, 12,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления этанола и дополнительно разводили водой. Реакцию подкисляли (pH 5) добавлением уксусной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 74

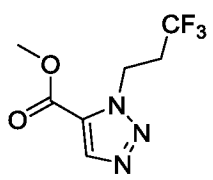
Метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



К смеси метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (5 г, 38,2 ммоль), K_2CO_3 (5,27 г, 38,2 ммоль) и DMF (49 мл) добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан (4,07 мл, 38,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После этого смесь фильтровали через слой of Celite®, ополаскивали EtOAc и фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc / гексаны; второй элюирующийся изомер) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 75

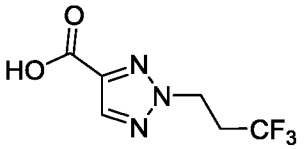
Метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74, и оно было первым элюирующимся изомером, выделенным в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 76

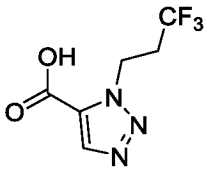
2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



К смеси метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,28 г, 19,2 ммоль, промежуточное соединение 74) в THF (58 мл) добавляли 2 М водного раствора NaOH (58 мл, 115 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. По истечении этого времени смесь концентрировали для удаления THF и затем промывали EtOAc (2 x 50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 3 добавлением 1 H водного раствора HCl и экстрагировали 2-MeTHF (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 77

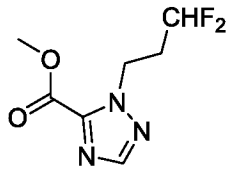
1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 75) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 78

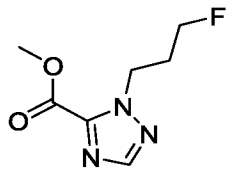
Метил 1-(3,3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Во флакон для микроволновой печи добавляли метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (1,25 г, 9,64 ммоль), 3,3-дифторпропан-1-ол (1,39 г, 14,5 ммоль), PPh_3 (2,76 г, 10,5 ммоль) и THF (16 мл). Затем добавляли DIAD (2 мл, 10,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 79

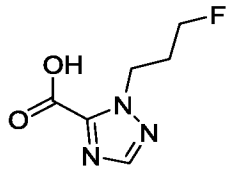
Метил 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 3-фторпропан-1-ола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и охлаждали смесь до 0 °C перед добавлением DIAD для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 80

1-(3-Фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновая кислота

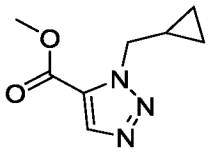


Раствор метил-1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,6 ммоль, промежуточное соединение 79) в THF (1,6 мл) охлаждали до 0 °C, а затем медленно добавляли 1 М водный раствор LiOH (1,76 мл, 1,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После этого смесь концентрировали для

удаления THF и затем промывали EtOAc (2 x 15 мл). Водный слой подкисляли до pH 1,5 добавлением 1 H водного раствора HCl, при этом образовывался осадок. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 81

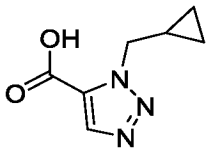
Метил 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием (бромметил)циклопропана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 82

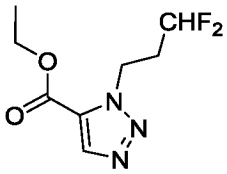
1-(Циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 81) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 83

Этил-1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

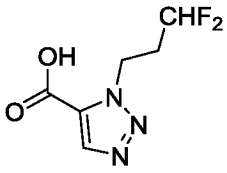


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил-

1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата, охлаждали смесь до 0 °C перед добавлением DIAD и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч вместо 1 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 84

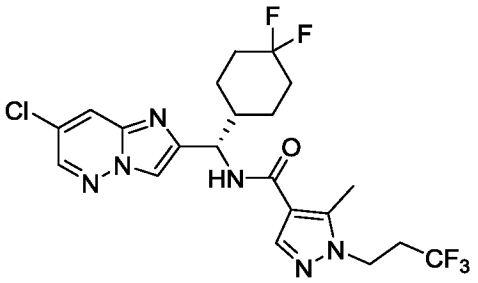
1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 83) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней вместо 15 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 85

(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

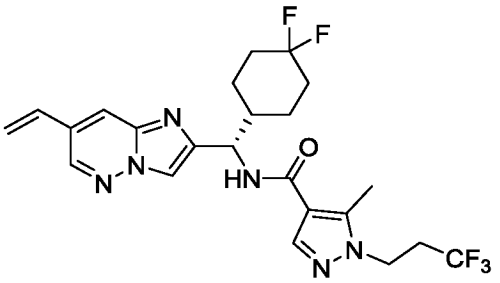


Смесь (*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамина (75 мг, 0,25 ммоль, промежуточное соединение 32), 5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (67 мг, 0,29 ммоль), HOBt (35 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (52 μл, 0,3 ммоль) и ACN (2,8 мл) перемешивали до однородности. Затем добавляли EDCI (50 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. По истечении этого времени к смеси добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Промежуточное соединение 86

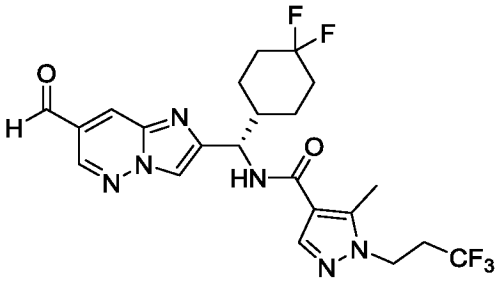
(S)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Во флакон для микроволновой печи добавляли (*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (985 мг, 1,95 ммоль, промежуточное соединение 85), трифторкалия(винил)борат (392 мг, 2,93 ммоль), K_3PO_4 (1,24 г, 5,85 ммоль) и 1,4-диоксан / воду (5/1, всего 17 мл), и смесь барботировали азотом в течение 10 мин. Затем добавляли, $Pd(dtbpf)Cl_2$ (257 мг, 0,39 ммоль) и смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон закрывали и перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла.

Промежуточное соединение 87

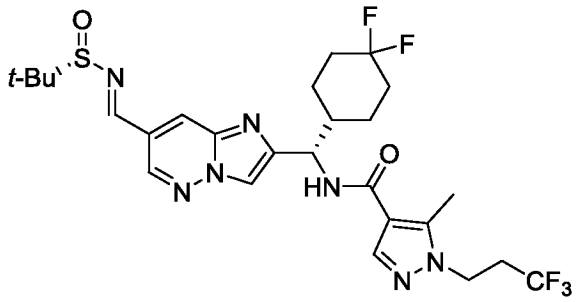
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



К смеси (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (580 мг, 1,17 ммоль, промежуточное соединение 86) и $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (86 мг, 0,23 ммоль) в смеси 1,4-диоксан / вода (1 : 1, 30 мл) добавляли $NaIO_4$ (1,25 г, 5,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. По истечении этого времени добавляли еще одну порцию $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (86 мг, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при 37 °C в течение 30 мин. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

Промежуточное соединение 88

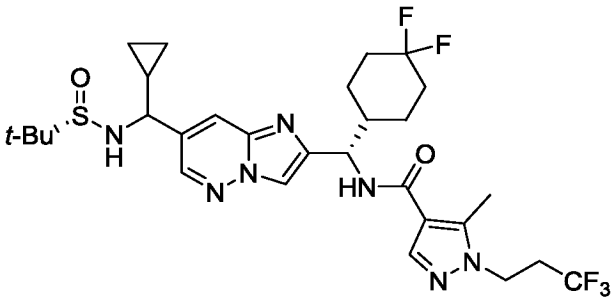
N-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



В герметичную пробирку добавляли (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (418 мг, 0,84 ммоль, промежуточное соединение 87), пиридин-4-метилбензолсульфонат (56 мг, 0,22 ммоль), сульфат меди (II) (1,39 г, 8,72 ммоль), (*S*)-(–)-2-метил-2-пропансульфинамид (206 мг, 1,7 ммоль) и THF (10,5 мл). Пробирку закрывали крышкой и перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®, промывая DCM. Фильтрат концентрировали досуха и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 89

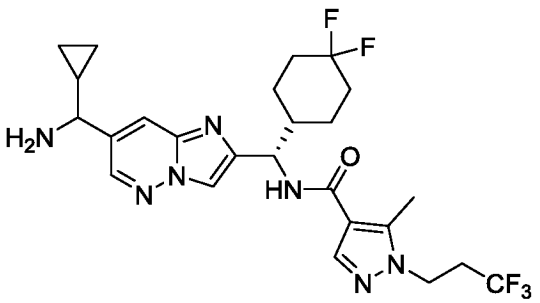
N-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Раствор циклопропилмагния бромида (1,9 мл, 1 М в 2-MeTHF, 1,9 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый при –78 °C раствор *N*-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (368 мг, 0,61 ммоль, промежуточное соединение 88) в DCM (6,5 мл), и полученный раствор оставляли нагреваться до 0 °C более 1 ч. Затем раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры более 1,5 ч. После этого добавляли насыщенный водный NH_4Cl (25 мл), а затем воду (10 мл). Слои смешивали, а затем разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% (10% 2 М NH_3 / MeOH в DCM) / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 90

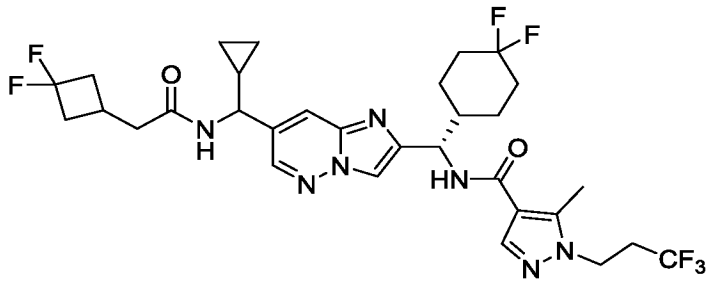
N-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Раствор HCl (0,21 мл, 4,0 М в диоксане, 0,84 ммоль) добавляли в раствор *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (270 мг, 0,42 ммоль, промежуточное соединение 89) в EtOAc (4,5 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли другую аликвоту раствора HCl (0,1 мл, 4,0 М в диоксане, 0,4 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После этого полученный раствор концентрировали, добавляли воду (20 мл) и смесь промывали с помощью гексанов (2 х 20 мл). Водный слой подщелачивали добавлением 1 Н водного раствора NaOH и затем экстрагировали EtOAc (2 х 25 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 91

N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

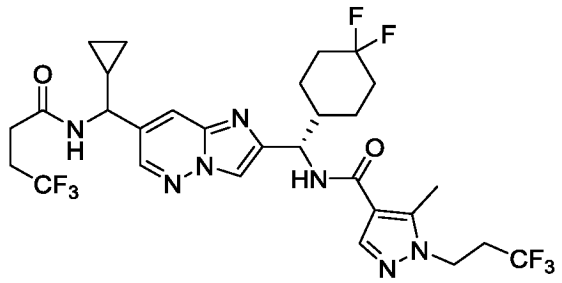


Смесь *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (102 мг, 0,19 ммоль, промежуточное соединение 90), 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты (34 мг, 0,22 ммоль), HOBt (27 мг, 0,2 ммоль), DIPEA (39 µл, 0,23 ммоль) и ACN (2,1 мл) перемешивали до однородности. Затем добавляли EDCI (38 мг, 0,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (2 х 20 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на

силикагеле (0–100% (10% 2 M NH_3 в MeOH / DCM) / DCM) с получением указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде твердого вещества кремового цвета.

Промежуточное соединение 92

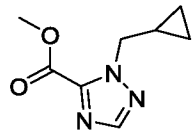
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 91 с использованием 4,4,4-трифтормасляной кислоты вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты и нагреванием смеси до 40 °C в течение 1,5 ч после нагревания до комнатной температуры для получения указанного в заголовке соединения, диастереомерной смеси в виде твердого вещества кремового цвета.

Промежуточное соединение 93

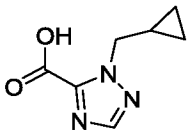
Метил 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и (бромметил)циклопропана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 94

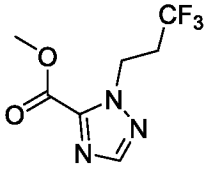
1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновая кислота



К смеси метил-1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (500 мг, 2,76 ммоль, промежуточное соединение 93) в THF (2,76 мл) добавляли 2 М водный раствор NaOH (2,76 мл, 5,52 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого смесь концентрировали для удаления THF и затем промывали EtOAc (2 x 15 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 1–2 добавлением 1 H водного раствора HCl, при этом образовывался осадок. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 95

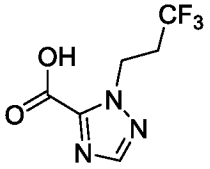
Метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 3,3,3-трифторпропан-1-ола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и перемешивали при 120 °C в микроволновой печи в течение 2 ч вместо комнатной температуры для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 96

1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновая кислота

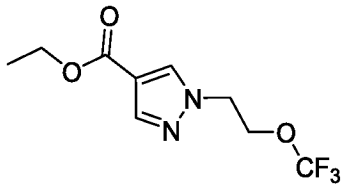


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 94 с использованием метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 95) вместо метил 1-(циклопропилметил)-1*H*-

1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 97

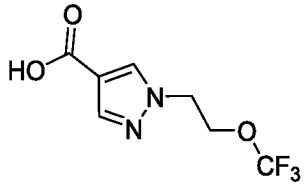
Этил 1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H* -пиразол -4-карбоксилат



К смеси этил 1*H*-пиразол-4-карбоксилата (650 мг, 4,64 ммоль), K_2CO_3 (641 мг, 4,64 ммоль) и DMF (11 мл) добавляли 1-бром-2-(трифторметокси)этан (0,56 мл, 4,64 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После этого смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (2 x 30 мл). Органические слои комбинировали, промывали водой (30 мл), дополнительно солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 98

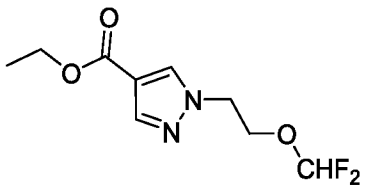
1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H* -пиразол -4-карбоновая кислота.



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 97) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и перемешиванием при 90 °C в течение 2 ч после перемешивания при комнатной температуре в течение 19 часов для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 99

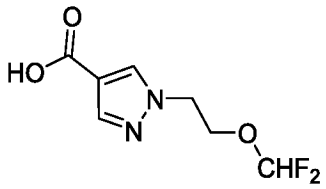
Этил-1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 97 с использованием 1-бром-2-(дифторметокси)этана вместо 1-бром-2-(трифторметокси)этана для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 100

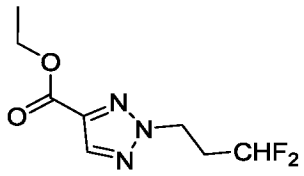
1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 99) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и перемешиванием при 90 °C в течение 3 ч после перемешивания при комнатной температуре в течение 19 часов для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 101

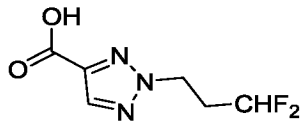
Этил-2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата, охлаждали смесь до 0 °C перед добавлением DIAD и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч вместо 1 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 102

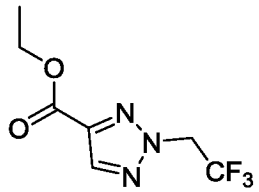
2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 101) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч вместо 15 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 103

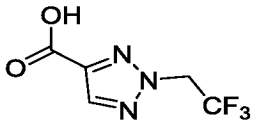
Этил 2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



К смеси этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1 г, 6,73 ммоль), Cs_2CO_3 (2,19 г, 6,73 ммоль) и DMF (8,6 мл) добавляли 2-йод-1,1,1-трифторэтан (0,67 мл, 6,73 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2,5 ч. После этого добавляли еще одну аликвоту 2-йод-1,1,1-трифторэтана (0,67 мл, 6,73 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 дней. После этого смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 дней. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®, промывая EtOAc, и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно промывали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 104

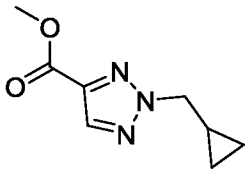
2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 103) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 105

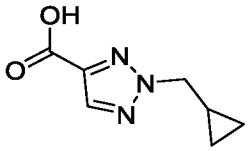
Метил 2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием (бромметил)циклопропана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 106

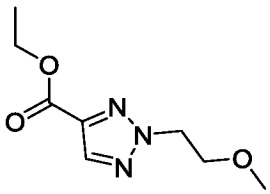
2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 105) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 107

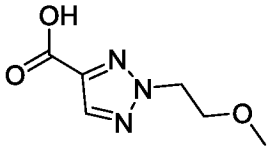
Этил-2-(2-метоксиэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 2-бромметил метиловый эфир вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 108

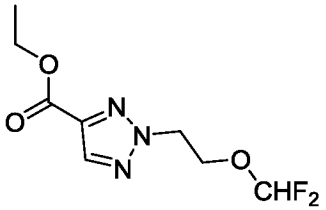
2-(2-Метоксифенил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 2-(2-метоксиэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 107) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 109

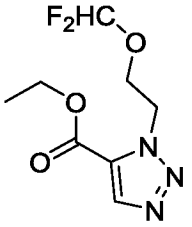
Этил 2-(2-(дифторметокси)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 1-бром-2-(дифторметокси)этан вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 110

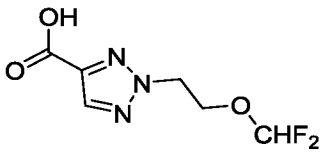
Этил 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 1-бром-2-(дифторметокси)этан вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 111

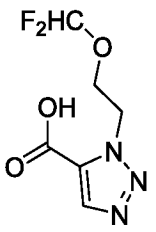
2-(2-(Дифторметокси)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 2-(2-(дифторметокси)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 109) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 112

1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

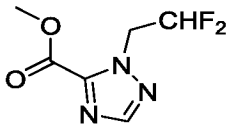


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 110) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-

2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 113

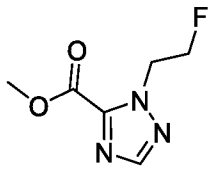
Метил 1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 2-бром-1,1-дифторэтана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана. Дополнительную аликвоту 2-*бром*-1,1-дифторэтана (1,03 мл, 11,6 ммоль) добавляли к смеси после перемешивания при комнатной температуре в течение 17 ч и продолжали перемешивание в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 114

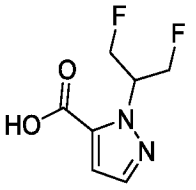
Метил 1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 2-фторэтанола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и охлаждали смесь до 0 °C перед добавлением DIAD для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 115

1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

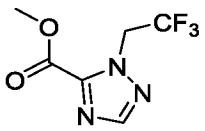


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-

карбоксилата (промежуточное соединение 122) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 116

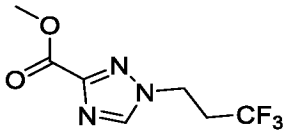
Метил 1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 2,2,2-трифторэтанола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и перемешивали при 120 °C в микроволновой печи в течение 2 ч вместо комнатной температуры для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 117

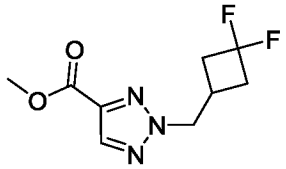
Метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 3,3,3-трифторпропан-1-ола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и перемешивали при 120 °C в микроволновой печи в течение 2 ч вместо комнатной температуры для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 118

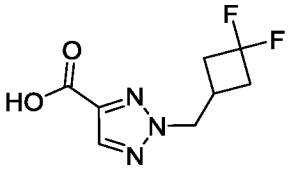
Метил 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 119

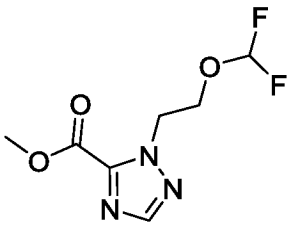
2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 118) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 120

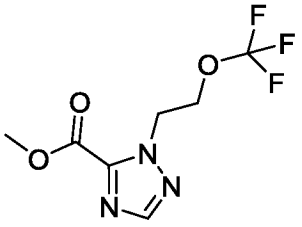
Метил 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата вместо метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 1-бром-2-(дифторметокси)этан вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 121

Метил 1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

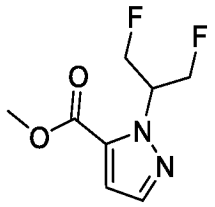


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата вместо метил

1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и 1-бром-2-(трифторметокси)этана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 122

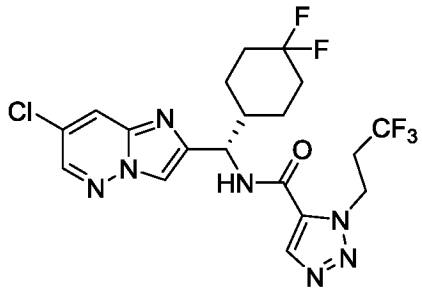
Метил 1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием 1,3-дифтор-2-пропанола вместо 3,3-дифторпропан-1-ола для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 123

(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

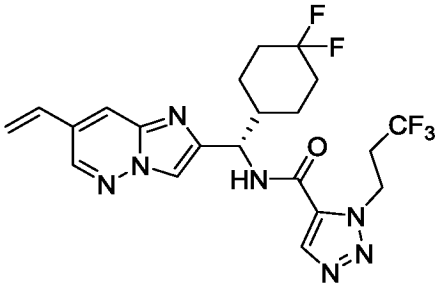


Смесь, содержащую (*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамин (618 мг, 2,06 ммоль, промежуточное соединение 32), 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (571 мг, 2,73 ммоль, промежуточное соединение 77), HOBt (366 мг, 2,71 ммоль), и EDCI (530 мг, 2,77 моль) в DIEPA (1,4 мл) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч смесь нагревали до 40 °C. Через 1,5 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и затем распределяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли. Органический слой промывали водой, а затем полунасыщенным раствором бикарбоната натрия. Промытый раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством хроматографии на силикагеле (гексаны / этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 124

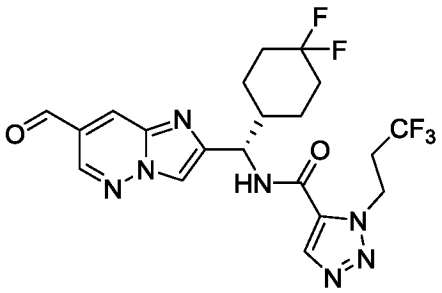
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 34 с использованием (*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 123) вместо (*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 125

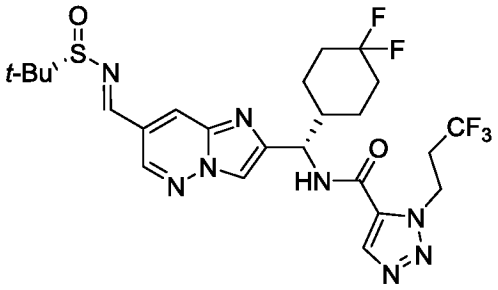
(S)-N-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-1, 2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 35 с использованием (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 124) вместо (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 126

N-((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-

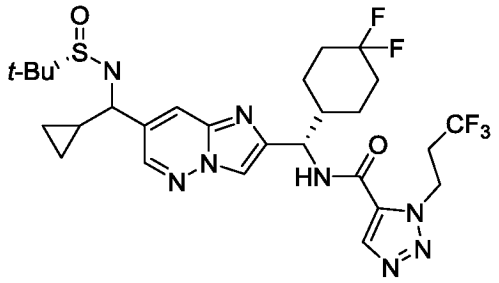


карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 36 с использованием (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 125) вместо (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 127

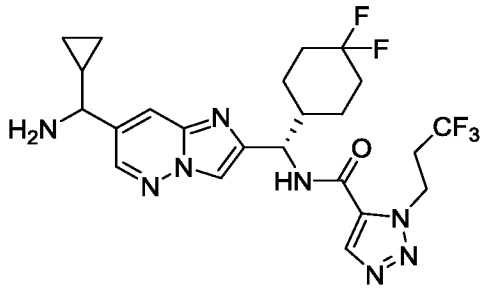
N-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 37 с использованием *N*-((*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 126) вместо *N*-((*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 128

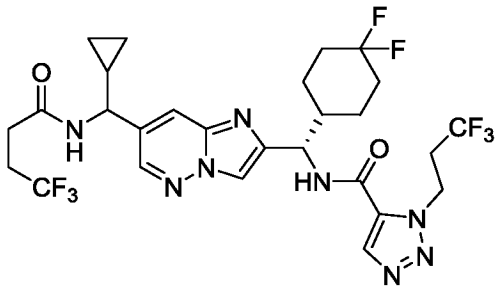
N-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 38 с использованием *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторцикло гексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 127) вместо *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 129

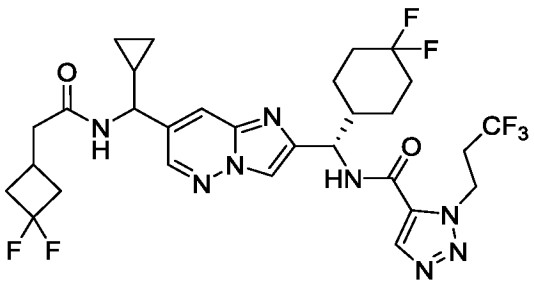
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 39 с использованием *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 128) вместо *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 130

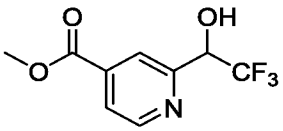
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 39 с использованием *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 128) вместо *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусную кислоту вместо 4,4,4-трифтормасляной кислоты.

Промежуточное соединение 131

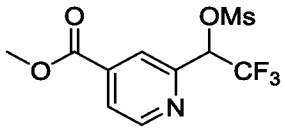
Метил 2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)изоникотинат



Триметил(трифторметил)силан (14,5 г, 102 ммоль) добавляли к перемешиваемому охлаждаемому ледяной водой раствору метил-2-формилизоникотината (16 г, 97 ммоль) и CsF (22,1 г, 145 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Через 2 ч реакционную смесь выливали в водный 2 М раствор HCl (20 мл) при 10 °C. Через 3 ч смесь несколько раз экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–30% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 132

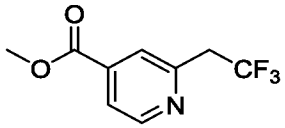
2-(2,2,2-трифтор-1-((метилсульфонил)окси)этил)изоникотинат



MsCl (8,4 г, 73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)изоникотината (10 г, 43 ммоль промежуточного соединения 131) и DIPEA (16,5 г, 128 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Через 2 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, двухфазную смесь разделяли и органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 133

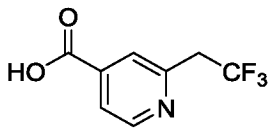
Метил 2-(2,2,2-трифторэтил)изоникотинат



Палладий на углероде (2 г, 10 масс.%) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(2,2,2-трифтор-1-((метилсульфонил)окси)этил)изоникотината (11,5 г, 36,7 ммоль, промежуточное соединение 132) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (15 фунтов на кв. дюйм). Через 12 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 134

2-(2,2,2-трифторэтил)изоникотиновая кислота

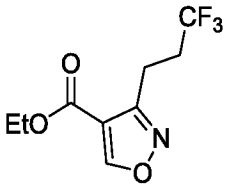


Смесь метил-2-(2,2,2-трифторэтил)изоникотината (3,6 г, 16,4 ммоль, промежуточное соединение 133) и водного 12 М раствора HCl (36 мл) нагревали до 100 °C. Через 12 ч

смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 135

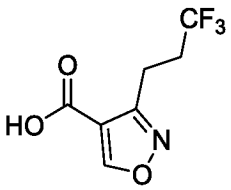
Этил-3-(3,3,3-трифторпропил)изоксазол-4-карбоксилат



NCS (392 мг, 2,93 ммоль) добавляли к раствору оксима 4,4,4-трифторбутанала (394 мг, 2,79 ммоль, промежуточное соединение 154) и хлороформа (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли этил-3-(диэтиламино)акрилат (400 мг, 2,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток диспергировали в смеси EtOAc (10 мл), затем промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Green, ODS 150 x 30 мм x 5 мкм (элюент: от 50% до 80% (об./об.) воды/(0,2% муравьиной кислоты)-ACN), и полученный продукт суспендировали в воде (10 мл), замораживали, используя сухой лед/ацетон, и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 136

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

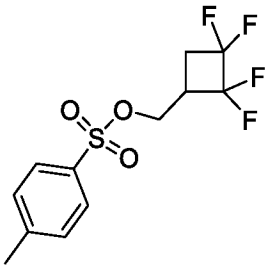


Гидроксид натрия (84 мг, 2,1 ммоль) добавляли к смеси, состоящей из этил 3-(3,3,3-трифторпропил)изоксазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,42 ммоль, промежуточное соединение 135), H_2O (0,5 мл) и EtOH (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток разводили водой (10 мл). Полученную смесь подкисляли 1 Н водным раствором HCl до pH 3, замораживали, используя сухой лед/ацетон, и затем

лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 137

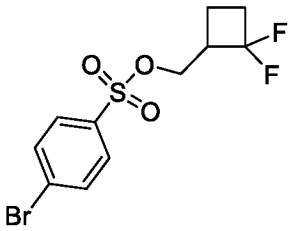
(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил-*n*-толуолсульфонат



(*R/S*) 2,2,3,3-тетрафторциклобутилметанол (0,921 г, 5,83 ммоль), TsCl (1,37 г, 7,17 ммоль), DCM (6,5 мл), пиридин (0,60 мл, 7,4 ммоль) и брусок для перемешивания помещали во флакон объемом 20 мл и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали 1 H раствором NaOH, водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% (10% EtOAc в гексанах) / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 138

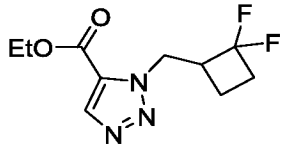
(2,2-дифторциклобутил)метил 4-бромбензолсульфонат



(*R/S*) (2,2-дифторциклобутил)метанол (994 мг, 8,14 ммоль), 4-бромбензолсульфонилхлорид (2,34 г, 9,16 ммоль), мешалку, DCM (16,5 мл) и Et_3N (1,80 мл, 13,0 ммоль) добавляли во флакон объемом 40 мл и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Затем смесь разводили EtOAc, промывали 1 H HCl и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Хроматография неочищенного продукта на силикагеле (0–20% EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

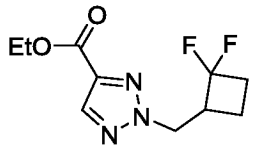
Промежуточное соединение 139

Этил-1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Промежуточное соединение 140

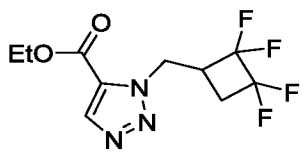
Этил-2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 145 мг, 3,62 ммоль), брусок для перемешивания и DMF (5 мл) добавляли в продуваемую азотом круглодонную колбу объемом 100 мл. Затем смесь обрабатывали с помощью шприца раствором, состоящим из (*R/S*)-(2,2-дифторциклобутил)метил-4-бромбензолсульфоната (1,01 г, 2,95 ммоль, промежуточное соединение 138), этилового эфира 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (457 мг, 3,24 ммоль) и DMF (5,0 мл) по каплям в течение двух мин. Колбу, в которой находились брозилат и триазол, промывали DMF (5 мл) и через шприц добавляли DMF в реакционный сосуд. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 5 мин перед нагреванием реакционной смеси при 80 °C в течение 18,6 ч. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры и избыток NaH медленно гасили водой. Затем погашенную реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой (x3), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением желто-коричневого масла. Масло подвергали хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc / гексаны; промежуточное соединение 140 элюировали раньше, чем промежуточное соединение 139), с получением обоих указанных в заголовке соединений.

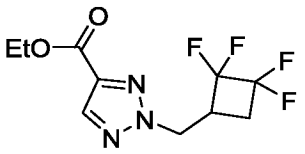
Промежуточное соединение 141

Этил-1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



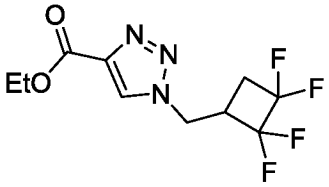
Промежуточное соединение 142

Этил-2-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 143

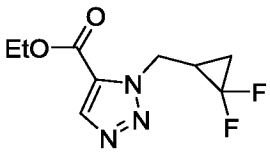
Этил-1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



(*R/S*) (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил-*n*-толуолсульфонат (603 мг, 1,93 ммоль, промежуточное соединение 137), этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (281 мг, 1,99 ммоль), K_2CO_3 (546 мг, 3,95 ммоль), брусок для перемешивания и DMF (4 мл) помещали во флакон объемом 20 мл и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой (х 3) и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны; порядок элюирования: промежуточное соединение 142, затем промежуточное соединение 141, затем промежуточное соединение 143) с получением указанных в заголовке соединений.

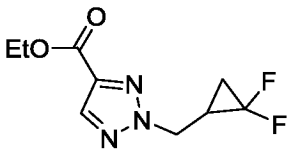
Промежуточное соединение 144

Этил-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Промежуточное соединение 145

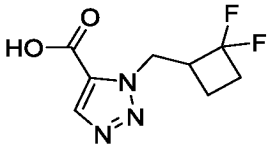
Этил-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Трифенилфосфин (3,03 г, 11,6 ммоль), брусок для перемешивания и THF (13,0 мл) помещали в продуваемую азотом круглодонную колбу объемом 100 мл. Колбу охлаждали до 0 °C и обрабатывали DIAD (2,2 мл, 11 ммоль) по каплям в течение 6 мин, за это время осаждался комплекс PPh_3 / DIAD. Неоднородную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 2,2-дифторциклопропилметанола (1,01 г, 9,32 ммоль) и этил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,33 г, 9,41 ммоль) в THF (10 мл) по каплям в течение 9 мин. Смесь перемешивали еще 14 ч и постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в EtOAc, промывали 1 H раствором NaOH и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением вязкого масла. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–25% EtOAc / гексаны; промежуточное соединение 145 элюируется перед промежуточным соединением 144) с получением обоих указанных в заголовке соединений.

Промежуточное соединение 146

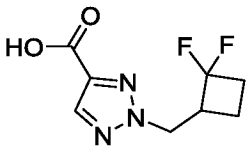
1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Этил-1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (94,9 мг, 0,387 ммоль, промежуточное соединение 139), мешалку, THF (1,2 мл) и 2 N NaOH (водный) (1,2 мл, 2,4 ммоль) добавляли во флакон объемом 20 мл и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. THF удаляли в вакууме и полученный водный раствор доводили приблизительно до pH 1 путем обработки 1 H водным раствором HCl. Белое твердое вещество, выпадающее в осадок при подкислении, выделяли вакуумной фильтрацией, и оказалось, что это чистое соединение, указанное в заголовке. Фильтрат экстрагировали EtOAc (25 мл x2) и объединенные экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением дополнительного количества чистого указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 147

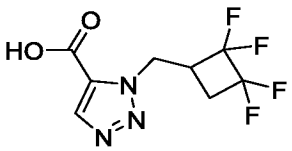
2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 140) вместо этил 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 148

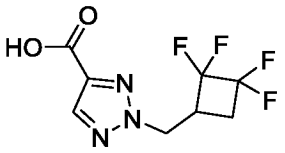
1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 141)
вместо этил 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата
с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 149

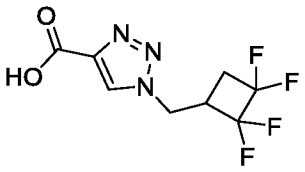
2-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 2-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата
(промежуточное соединение 142) вместо этил-1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 150

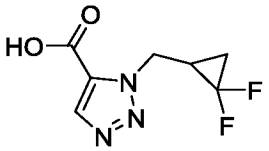
1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 143) вместо этил 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 151

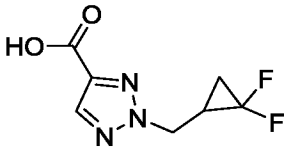
1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 144) вместо этил 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 152

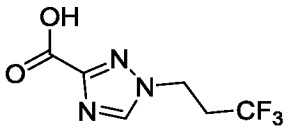
2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 146 с использованием 2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 145) вместо этил 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 153

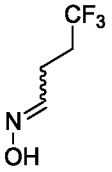
1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 94 с использованием метил 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 117) вместо метил 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 154

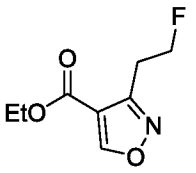
(*EZ*)-4,4,4-трифторбутанальоксим



Карбонат калия (3,29 г, 23,8 ммоль) добавляли к смеси 4,4,4-трифторбутаналя (2 г, 15,9 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (1,21 г, 17,5 ммоль) и EtOH (20 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь концентрировали досуха, разводили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 155

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

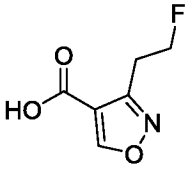


К смеси этилового эфира 3-пирролидин-1-ил-акриловой кислоты (1 г, 5,79 ммоль), 1-фтор-3-нитропропана (758 мг, 6,37 ммоль) и фенилизоцианата (1,27 мл, 11,6 ммоль) добавляли раствор триэтиламина (0,14 мл, 1,04 ммоль) в бензоле (4,2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем при 85 °C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, побочный продукт

дифенилмочевину удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла / желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 156

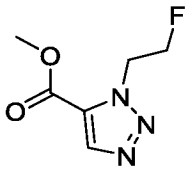
3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоновая кислота



Раствор этил-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксилата (2,01 г, 5,8 ммоль, промежуточное соединение 155) в THF (5,8 мл) охлаждали до 0 °C на ледяной бане. Затем медленно добавляли 1 M водный раствор LiOH (6,4 мл, 6,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч и затем концентрировали для удаления THF. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл) и затем водный слой подкисляли до ~pH 1,5 добавлением 1 H водного раствора HCl. Затем водный слой насыщали солью и экстрагировали 2-MeTHF (5 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 157

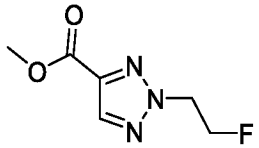
Метил 1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 74 с использованием 1-бром-2-фторэтана вместо 3-бром-1,1,1-трифторэтана, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 158

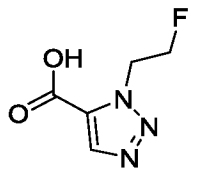
Метил 2-(2-фторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 157, и было выделено в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 159

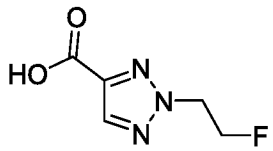
1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



К смеси метил-1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (1,15 г, 6,64 ммоль, промежуточное соединение 157) в THF (33 мл) добавляли 2 М водного NaOH (16,6 мл, 33,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь концентрировали для удаления THF и затем промывали DCM (2 x 50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 3 добавлением 1 Н водного раствора HCl и лиофилизировали досуха. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18, 40 × 150 мм, 10 мкм, 2–22% ацетонитрила / воды + 0,2% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 160

2-(2-фторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

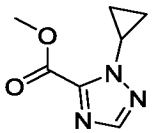


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 159 с использованием метил 2-(2-фторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 158) вместо метил 1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата. Лиофилизированное твердое вещество растворяли в DCM (200 мл), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток дополнительно очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18, 40 x 150 мм, 10 мкм, 0–30% ACN / воды + 0,2% муравьиной кислоты) с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 161

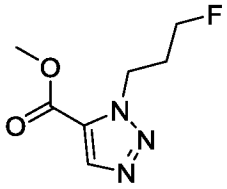
Метил 1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Во флакон для микроволновой печи добавляли метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (1,25 г, 9,64 ммоль), циклопропанол (0,85 мл, 12,5 ммоль), PPh_3 (2,78 г, 10,6 ммоль) и ТН (16 мл). Затем добавляли DIAD (2,25 мл, 11,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120 °C в микроволновой печи в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 162

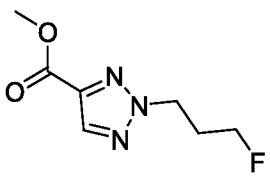
Метил 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием 1-бром-3-фторпропана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 163

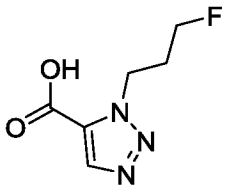
Метил 2-(3-фторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74 с использованием 1-бром-3-фторпропана вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение 164

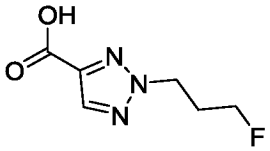
1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 162) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и путем очистки препаративной ВЭЖХ (колонка Welch Xtimate, ODS 150 x 40 мм x 10 μм (элюент: от 8% до 80% (об./об.) воды/(0,2% муравьиной кислоты)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 165

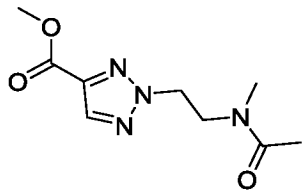
2-(3-фторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием метил 2-(3-фторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 163) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и путем очистки препаративной ВЭЖХ (колонка Welch Xtimate, ODS 150 x 40 мм x 10 μм (элюент: от 0% до 40% (об./об.) воды/(0,2% муравьиной кислоты)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 166

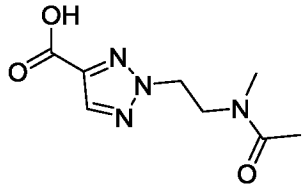
Метил 2-(2-(*N*-метилацетамидо)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 78 с использованием метил 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата вместо метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и с использованием *N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилацетамида вместо 3,3-дифторпропан-1-ола и путем нагревания смеси при 110 °C в условиях микроволнового излучения в течение 1,5 ч. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–100% EtOAc / гексаны) с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Luna, ODS 250 x 50 мм x 10 μм (элюент: от 1% до 25% (об./об.) воды/(0,2% муравьиной кислоты)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 167

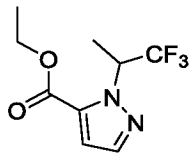
2-(2-(*N*-метилацетамидо)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



К смеси метил-2-(2-(*N*-метилацетамидо)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (2,0 г, 8,84 ммоль, промежуточное соединение 166) в MeOH (40 мл) и воде (8 мл) добавляли NaOH (1,77 г, 44,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь концентрировали для удаления MeOH и затем промывали DCM (2 x 50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 4 добавлением лимонной кислоты и концентрировали в вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Luna, ODS 250 x 50 мм x 10 мкм (элюент: от 1% до 25% (об./об.) воды/(0,2% муравьиной кислоты)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 168

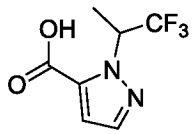
Этил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



Смесь этилпирувата (1,36 мл, 12,15 ммоль) и диметилацеталя *N,N*-диметилформамида (1,73 мл, 12,15 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении этого времени смесь добавляли к раствору (1,1,1-трифторпропан-2-ил)гидразин гидрохлорида (1,0 г, 6,08 ммоль) в EtOH (18 мл) и смесь перемешивали при 85 °C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 169

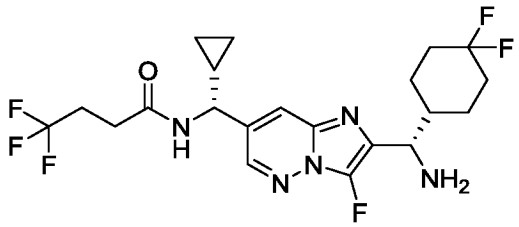
1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 168) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 170

N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид

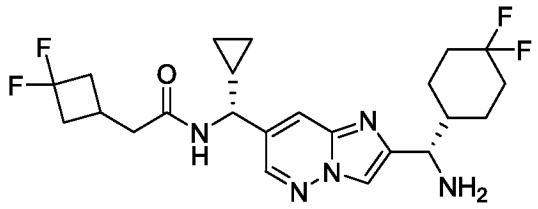


Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-

трифторбутанамид (200 мг, 0,44 ммоль, промежуточное соединение 51), MeCN (8 мл) и Selectfluor® (386 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего ее гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 171

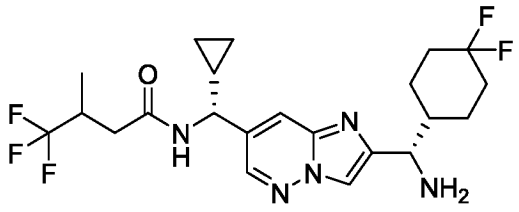
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты.

Промежуточное соединение 172

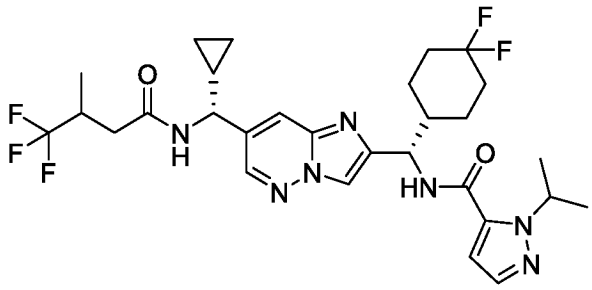
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты.

Промежуточное соединение 173

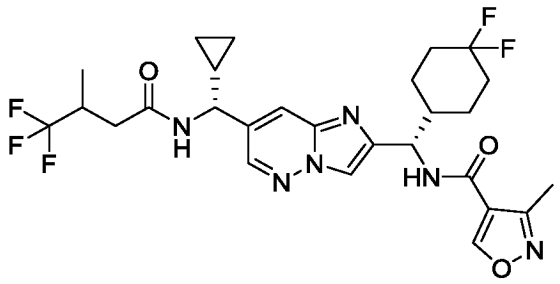
N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид (125 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 172), 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (43 мг, 0,28 ммоль), MeCN (2 мл), HOBt (37 мг, 0,28 ммоль) и основание Хюнига (68 мкл, 0,28 ммоль). Раствор нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 5 мин. К раствору добавляли EDCI (53 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% (10% MeOH в этилацетате) : гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 174

N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

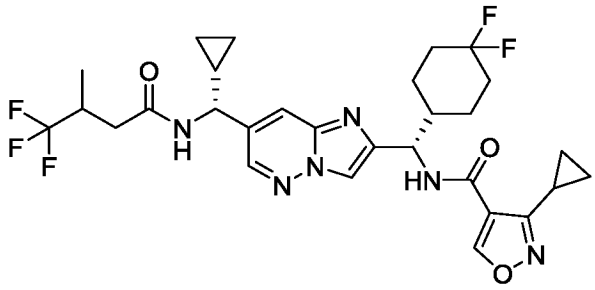


Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 173 с использованием 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-

изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 175

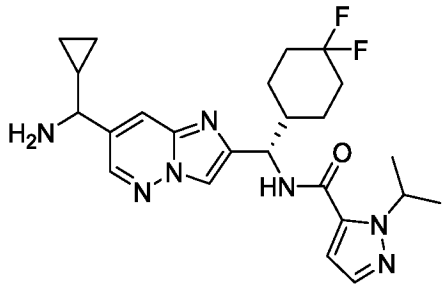
3-циклопропил-*N*-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 173 с использованием 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 176

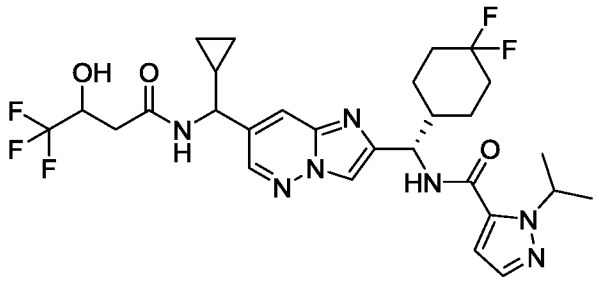
N-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 57 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 177

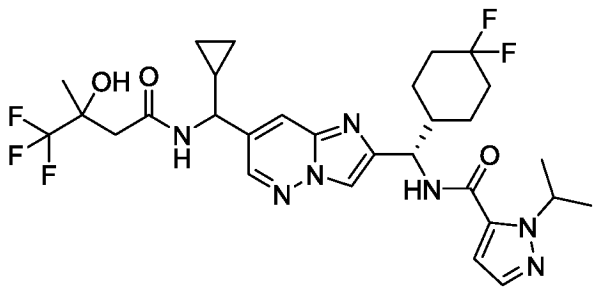
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (200 мг, 0,42 ммоль, промежуточное соединение 176), 4,4,4-трифтор-3-гидроксибутановую кислоту (70 мг, 0,45 ммоль), MeCN (2 мл), HOBt (60 мг, 0,45 ммоль) и основание Хюнига (110 мкл, 0,45 ммоль). Раствор нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 5 мин. К раствору добавляли EDCI (85 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% (10% MeOH в этилацетате) : гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 178

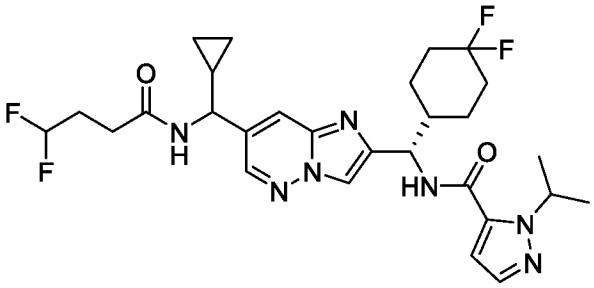
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 177 с использованием 4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4,-трифтор-3-гидроксибутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смесь диастереомеров.

Промежуточное соединение 179

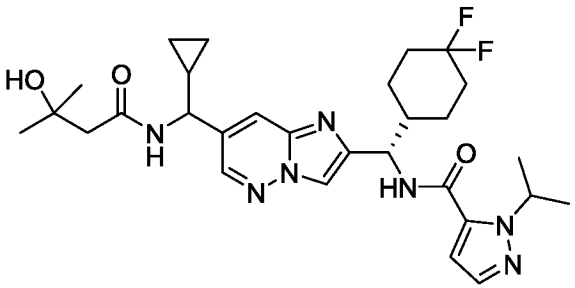
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 177 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифтор-3-гидроксибутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 180

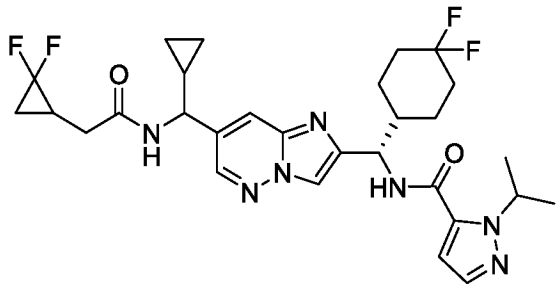
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 177 с использованием 3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифтор-3-гидроксибутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 181

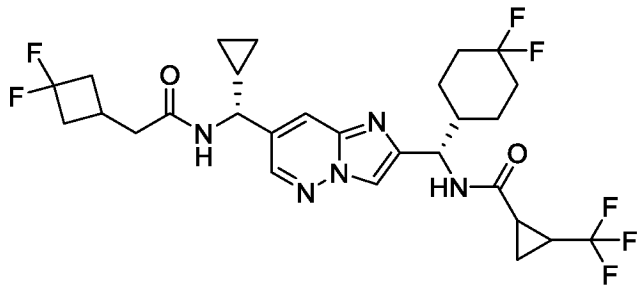
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 177 с использованием 2-(2,2-дифторциклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифтор-3-гидроксибутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 182

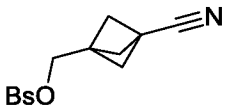
(Транс-1,2)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 173 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты и (*транс*)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 183

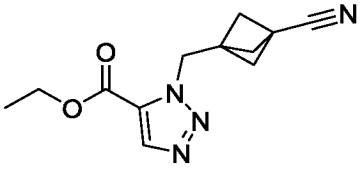
(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил 4-бромбензолсульфонат



3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (959 мг, 7,79 ммоль), 4-бромбензолсульфонилхлорид (2,23 г, 8,74 ммоль), брусок для перемешивания, DCM (16 мл) и Et_3N (1,7 мл, 12 ммоль) помещали во флакон объемом 40 мл, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч, затем разводили EtOAc и промывали 1 Н водным раствором HCl и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха до получения неочищенного продукта. Хроматография на силикагеле (0–30% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

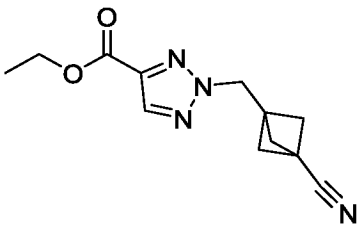
Промежуточное соединение 184

Этил-1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



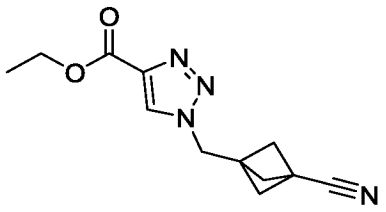
Промежуточное соединение 185

Этил 2-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 186

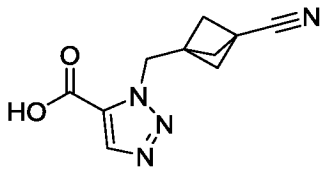
Этил-1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 154 мг, 3,84 ммоль), брусок для перемешивания и DMF (20 мл) добавляли в продуваемую азотом круглодонную колбу объемом 200 мл. Затем смесь обрабатывали раствором, состоящим из (3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-4-бромбензолсульфоната (1004 мг, 2,94 ммоль, промежуточное соединение 183), этилового эфира 1*H*-1,2,3-триазола-5-карбоксилата (460 мг, 3,26 ммоль) и DMF (10 мл) по каплям в течение 7 мин. Колбу, в которой находились цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил 4-бромбензолсульфонат и этил 1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат, промывали DMF (5 мл), и полученный раствор переносили в реакционный сосуд с помощью шприца. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем нагревали при 80 °C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток NaH медленно гасили водой. Как только вскипание прекращалось, смесь разводили EtOAc, промывали водой (x3), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением желто-коричневого масла. Масло подвергали хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / гексаны) с получением трех изомерных продуктов. Первым продуктом элюирования было промежуточное соединение 186, вторым продуктом элюирования было промежуточное соединение 184, а третьим продуктом элюирования было промежуточное соединение 185.

Промежуточное соединение 187

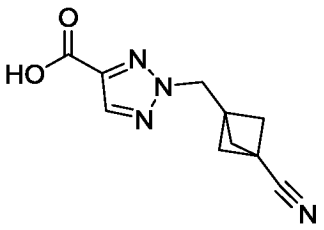
1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота



Этил-1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (69,6 мг, 0,283 ммоль, промежуточное соединение 184), EtOH (0,66 мл), и мешалку добавляли во флакон объемом 20 м, и смесь обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока не был получен однородный раствор. Затем смесь обрабатывали 2 М КОН в EtOH (0,33 мл, 0,561 ммоль) и нагревали при 60 °C в течение 24 ч. Флакон охлаждали до комнатной температуры и EtOH удаляли в вакууме. Во флакон добавляли воду (2 мл) и смесь обрабатывали по каплям 1 Н водным раствором HCl до образования белого осадка. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения. Затем фильтрат экстрагировали EtOAc (25 мл x 3) и объединенные экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 188

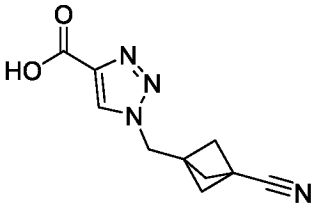
2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 187 с использованием 2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 185) вместо этил 1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата.

Промежуточное соединение 189

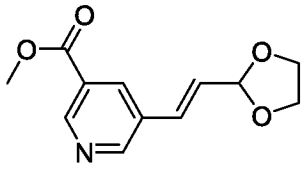
1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 187 с использованием 1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 186) вместо этил 1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилата.

Промежуточное соединение 190

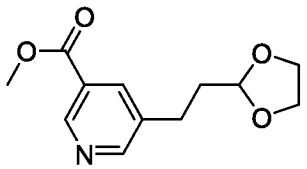
Метил (*E*)-5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)винил)никотинат



$Pd(OAc)_2$ (1,1 г, 4,6 ммоль) добавляли к смеси, содержащей метил-5-бромникотинат (10 г, 46 ммоль), 2-винил-1,3-диоксолан (6,7 г, 67 ммоль), Na_2CO_3 (5,4 г, 51 ммоль) и DPPE (3,7 г, 9,3 ммоль) в DMF (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 110 °C в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические фракции объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (этилацетат / петролейный эфир, от 1 : 0 до 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 191

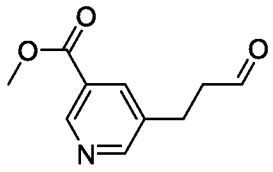
Метил 5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)никотинат



Смесь, содержащую метил (*E*)-5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)винил)никотинат (1,5 г, 6,4 ммоль, промежуточное соединение 190) и палладий на углероде (100 мг, 10% по массе, 50% влажности) в метаноле (50 мл) перемешивали в атмосфере водорода и комнатной температуре. Через 1 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 192

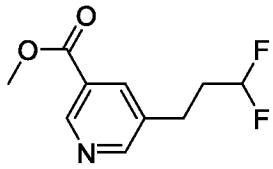
Метил 5-(3-оксопропил)никотинат



Смесь метил-5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)никотината (1 г, 4 ммоль, промежуточное соединение 191) в 4 М HCl в этилацетате (10 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь выливали в воду, а затем добавляли водный раствор бикарбоната натрия до pH ~ 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 193

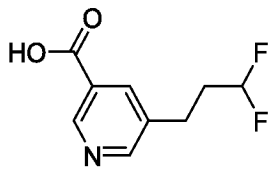
Метил 5-(3,3-дифторпропил)никотинат



Смесь, содержащую метил-5-(3-оксопропил)никотинат (870 мг, 4,5 ммоль, промежуточное соединение 192) и DAST (0,87 мг, 5,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли водный раствор бикарбоната натрия до pH ~ 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл), органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 194

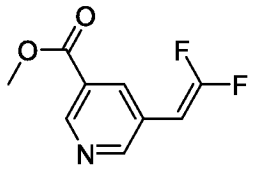
5-(3,3-дифторпропил)никотиновая кислота



Смесь, содержащую метил-5-(3,3-дифторпропил)никотинат (550 мг, 2,6 ммоль, промежуточное соединение 193), моногидрат гидроксида лития (215 мг, 5,1 ммоль), метанол (5 мл) и воду (5 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. pH водного слоя доводили до 3 путем добавления водного раствора гидросульфата калия и затем смесь снова экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 195

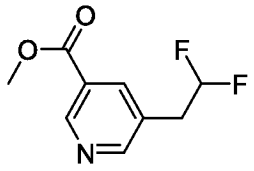
Метил 5-(2,2-дифторвинил)никотинат



К перемешиваемому раствору метил-5-формилникотината (1 г, 6,1 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат (1,7 г, 11 ммоль), а затем трифенилфосфин (2,4 г, 9,2 ммоль). Смесь нагревали до 110 °C. Через 35 мин смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли этилацетат. Полученную смесь промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–20% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 196

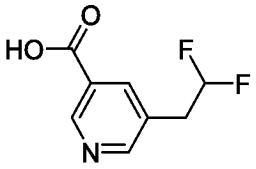
Метил 5-(2,2-дифторэтил)никотинат



Смесь, содержащую метил-5-(2,2-дифторвинил)никотинат (1 г, 5,0 ммоль, промежуточное соединение 195) и палладий на углероде (200 мг, 10% по массе, 50% влажн.) в метаноле (10 мл), перемешивали в водородной атмосфере при комнатной температуре. Через 2 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–20% этилацетат / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 197

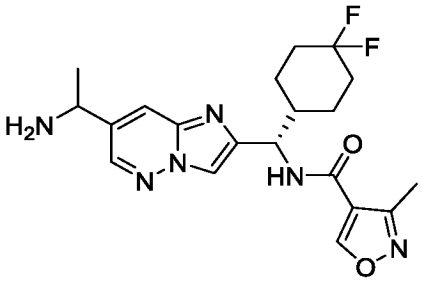
5-(2,2-дифторэтил)никотиновая кислота



Смесь, содержащую метил-5-(2,2-дифторэтил)никотинат (550 мг, 2,7 ммоль, промежуточное соединение 196), моногидрат гидроксида лития (138 мг, 3,3 ммоль), метанол (10 мл) и воду (5 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и pH доводили до 6 путем добавления водного 1 М раствора HCl. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (YMC-Triart Prep C18 150 x 40 мм x 7 мкм, элюент: от 1 до 30% (об./об.) вода-ацетонитрил, содержащий 0,225% об./об. муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 198

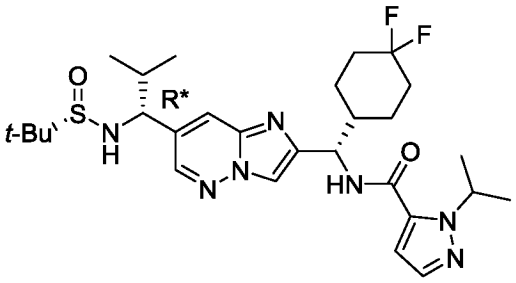
N-((1*S*)-(7-(1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 38 с использованием 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и метилмагнийбромида вместо бромида циклопропилмагния.

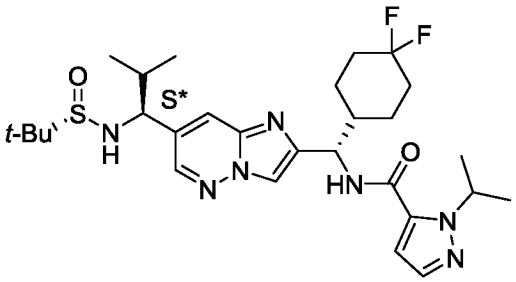
Промежуточное соединение 199

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Промежуточное соединение 200

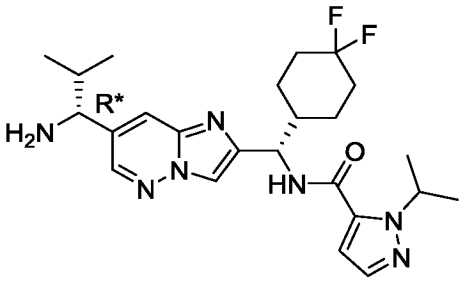
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для промежуточного соединения 37 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и изопропилмагнийхлорида вместо бромида циклопропилмагния с образованием пары диастереомеров. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат) дает указанные в заголовке соединения. Промежуточное соединение 199 представляет собой первый элюирующийся изомер, обозначенный *R**, а промежуточное соединение 200 представляет собой второй элюирующийся изомер, обозначенный *S**.

Промежуточное соединение 201

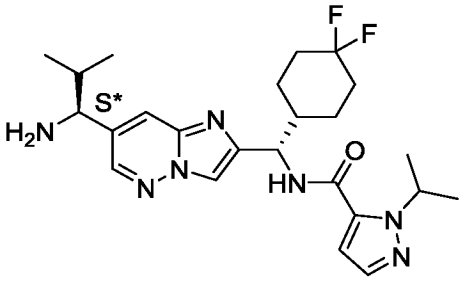
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 38 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 199) вместо *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 202

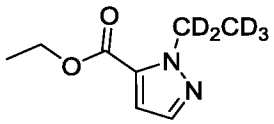
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 38 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 200) вместо *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида.

Промежуточное соединение 203

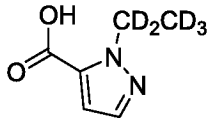
Этил 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



К смеси этил 1*H*-пиразол-3-карбоксилата (6,16 г, 44,0 ммоль), K_2CO_3 (9,12 г, 66,0 ммоль) и DMF (55 мл) добавляли бромэтан-d_5 (5,0 г, 44,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Этот остаток очищали хроматографией на силикагеле (10–60% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде первой элюирующейся фракции в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 204

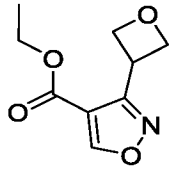
1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 203) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 205

Этил 3-(оксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоксилат.

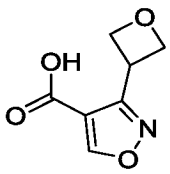


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 155 с использованием 3-(нитрометил)оксетана вместо 1-фтор-3-

нитропропана для получения указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

Промежуточное соединение 206

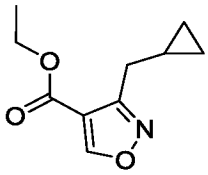
3-(оксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоновая кислота.



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 156 с использованием этил 3-(оксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 205) вместо этил 3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 207

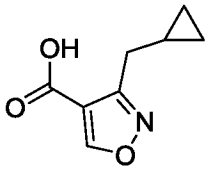
Этил 3-(циклопропилметил)изоксазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 155 с использованием (2-нитроэтил)циклопропана вместо 1-фтор-3-нитропропана для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 208

3-(циклопропилметил)изоксазол-4-карбоновая кислота

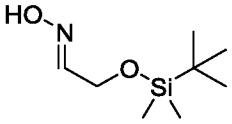


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 156 с использованием этил 3-(циклопропилметил)изоксазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 207) вместо этил 3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксилата

для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 209

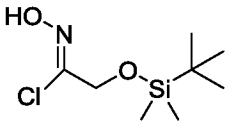
(*EZ*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидоксим



К раствору (*трет*-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегида (5 г, 28,7 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,39 г, 34,4 ммоль) и 2 М водный раствор NaOH (17,2 мл, 34,4 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем распределяли между водой (1 л) и EtOAc (200 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл), а затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 210

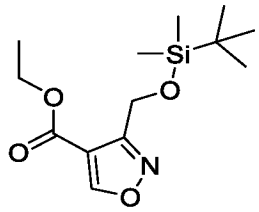
(*EZ*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-гидроксиацетимоилхлорид



NCS (11,6 г, 87,2 ммоль) добавляли к раствору (*EZ*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидоксима (11 г, 58,1 ммоль, промежуточное соединение 209) в DMF (500 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого смесь концентрировали для удаления DMF, затем добавляли воду (500 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде белой жидкости.

Промежуточное соединение 211

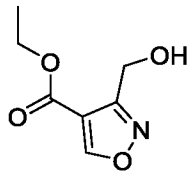
Этил 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)изоксазол-4-карбоксилат



(*E*)-этил-3-(пирролидин-1-ил)акрилат (7,56 г, 44,7 ммоль) добавляли к раствору (*EZ*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-гидроксиацетимоилхлорида (10 г, 44,7 ммоль, промежуточное соединение 210) в THF (250 мл), и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (500 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

Промежуточное соединение 212

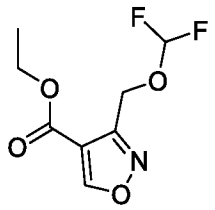
Этил 3-(гидроксиметил)изоксазол-4-карбоксилат



TBAF (54,7 мл, 54,7 ммоль, 1 M в THF) добавляли к раствору этил-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)изоксазол-4-карбоксилата (12 г, 42 ммоль, промежуточное соединение 211) в DCM (160 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли воду (1 л) и смесь экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

Промежуточное соединение 213

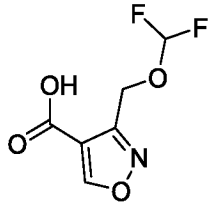
Этил-3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоксилат



К раствору этил 3-(гидроксиметил)изоксазол-4-карбоксилата (4 г, 23,4 ммоль, промежуточное соединение 212) в ACN (80 мл) при 50 °C добавляли CuI (0,89 г, 4,67 ммоль) и TEA (2,92 мл, 21 ммоль). Затем медленно добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (7,25 мл, 70,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 6 ч. После этого добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

Промежуточное соединение 214

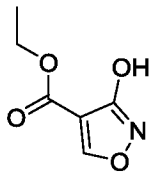
3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоновая кислота



Раствор этил-3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль, промежуточное соединение 213) в THF (20 мл) и воде (20 мл) охлаждали до 0 °C, а затем добавляли $LiOH•H_2O$ (228 мг, 5,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли воду (100 мл) и смесь промывали петролейным эфиром (3 x 30 мл). pH водного слоя доводили до pH 3 добавлением 1 H водного раствора HCl, затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 215

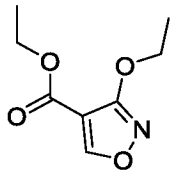
Этил-3-гидроксиизоксазол-4-карбоксилат



К раствору диэтил-2-(этоксиметилен)малоната (10 г, 46,3 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (3,21 г, 46,3 ммоль) и NaOMe (5,5 г, 101,7 ммоль), и полученную смесь перемешивали при –5 °C в течение 30 мин. Смесь фильтровали и pH фильтрата доводили до ~pH 2–3 добавлением конц. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный остаток отбирали в DCM (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 216

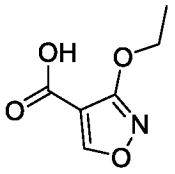
Этил-3-этоксиизоксазол-4-карбоксилат



Смесь этил-3-гидроксиизоксазол-4-карбоксилата (2,0 г, 12,7 ммоль, промежуточное соединение 215), йодэтана (2,38 г, 15,3 ммоль), NaH (0,46 г, 19,1 ммоль) и DMF (30 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Смесь добавляли к воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой ((3 x 20 мл), затем солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 217

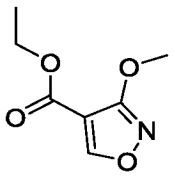
3-этоксиизоксазол-4-карбоновая кислота



Раствор этил 3-этоксиизоксазол-4-карбоксилата (500 мг, 2,7 ммоль, промежуточное соединение 216) в EtOH (10 мл) и воде (10 мл) охлаждали до 0 °C, а затем добавляли $LiOH•H_2O$ (125 мг, 2,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Agela ASB 150 x 25 мм x 5 мкм (вода (0,05% Hcl) / ACN)). Чистый материал суспендировали в воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 218

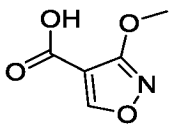
Этил-3-метоксиизоксазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе промежуточного соединения 216 с использованием йодметана вместо йодэтана, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 219

3-метоксиизоксазол-4-карбоновая кислота

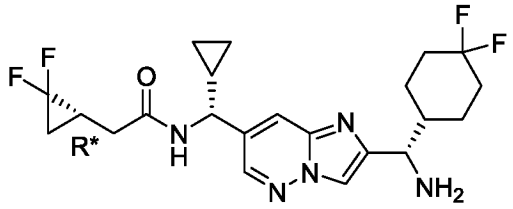


Раствор этил 3-метоксиизоксазол-4-карбоксилата (523 мг, 3,06 ммоль, промежуточное соединение 218) в EtOH (6 мл) и воде (6 мл) охлаждали до 0 °C, а затем добавляли $LiOH•H_2O$ (154 мг, 3,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 ч, затем добавляли ACN и 1 M водную HCl до достижения pH ~7. Смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Agela ASB 150 x 25 мм x 5 мкм (10–40% ACN / вода (0,05% HCl))). Чистый материал суспендировали в воде (10

мл), замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

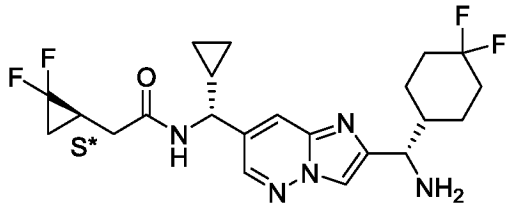
Промежуточное соединение 220

N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамид



Промежуточное соединение 221

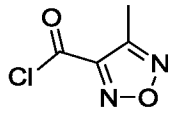
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для промежуточного соединения 51 с использованием 2-(2,2-дифторциклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: AS-H, 2 x 15 мм, подвижная фаза: 20% этанол (с 0,2% NPA) / CO_2). Первое пятно элюирования представляло собой промежуточное соединение 220, а второе пятно элюирования представляло собой промежуточное соединение 221.

Промежуточное соединение 222

4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид

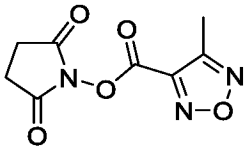


В круглодонную колбу помещали брусок для перемешивания, 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (6,4 г, 50 ммоль), DCM (100 мл) и охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. К раствору добавляли по каплям оксалилхлорид (8,6 мл, 100 ммоль), а затем DMF (0,4 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали, пока она медленно

нагревалась до комнатной температуры. Как только выделение газа прекращалось, реакционную смесь конденсировали в желтое масло, которое затем помещали в 25 мл сухого DCM для хранения в виде 2 М раствора.

Промежуточное соединение 223

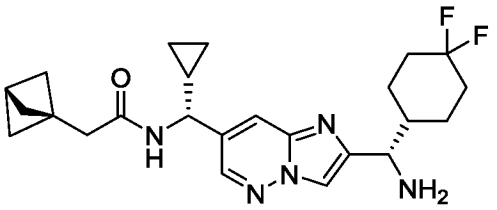
2,5-диоксопирролидин-1-ил 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат



В круглодонную колбу помещали брусок для перемешивания, *N*-гидроксисукцинимид (1,8 г, 15 ммоль), DCM (25 мл) и DIPEA (2,6 мл, 15 ммоль) и охлаждали до 0 °C в атмосфере азота. К раствору добавляли раствор 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида (5 мл, 10 ммоль, 2 М в DCM, промежуточное соединение 222). Раствору давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч. Раствор промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 224

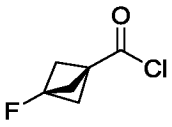
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1] пентан-1-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 51 с использованием 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 225

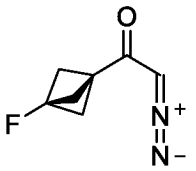
3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (300 мг, 2,3 ммоль) и DCM (8 мл). К раствору по каплям добавляли оксалилхлорид (0,3 мл, 3,5 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения газа около 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 226

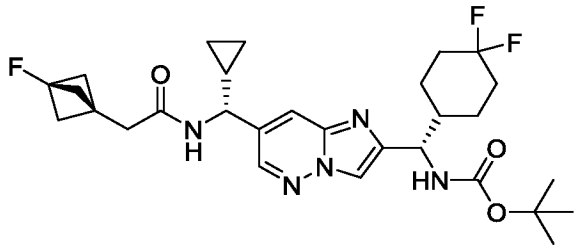
2-диазо-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он



В круглодонную колбу помещали брусок для перемешивания, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорид (342 мг, 2,3 ммоль, промежуточное соединение 225), THF (4 мл) и MeCN (4 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0 °C. К реакционной смеси добавляли (триметилсилил)диазометан (2,3 мл, 4,6 ммоль, 2 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали, разводили диэтиловым эфиром и промывали 0,5 М водным раствором лимонной кислоты, а затем 5% водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

Промежуточное соединение 227

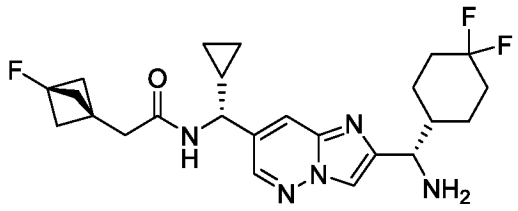
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (466 мг, 1,1 ммоль, промежуточное соединение 49), MeCN (9,5 мл), 2-диазо-1-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)этан-1-он (150 мг, 0,97 ммоль, промежуточное соединение 226), DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль), и бензоат серебра (22 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45 °C. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 228

N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

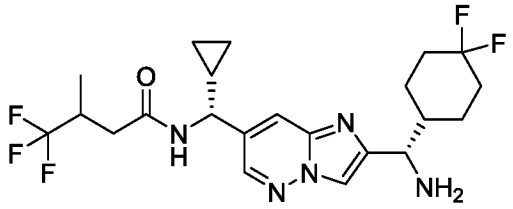


Материал получали как описано для промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 227) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 229

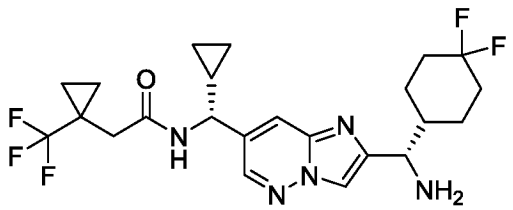
N-((*R*)-(2-((*S*)-Амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 51 с использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 230

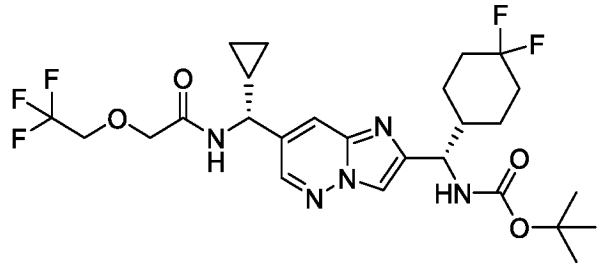
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 51 с использованием 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 231

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-

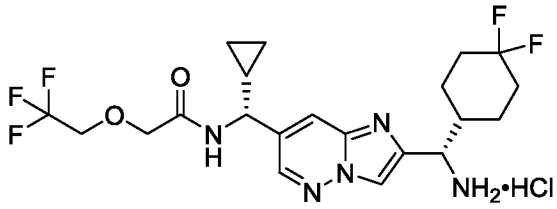


дифторциклогексил)метил)карбамат

К раствору 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты (0,1 г, 0,63 ммоль), *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (303 мг, 0,70 ммоль, промежуточное соединение 49), EDCI (242 мг, 1,26 ммоль) и HOBt (103 мг, 0,76 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли основание Хюнига (0,33 мл, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–2% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 232

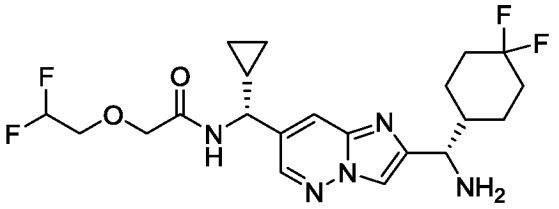
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамид гидрохлорид



К раствору *трет*-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (300 мг, 0,52 ммоль, промежуточное соединение 231) в MeOH (3 мл) добавляли HCl (3,0 мл, 12 ммоль, 4 М раствор в EtOAc). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 233

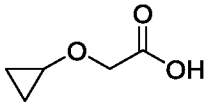
N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2-дифторэтокси)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 232 с использованием 2-(2,2-дифторэтокси)уксусной кислоты вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты. Неочищенный остаток растворяли в воде и промывали гексаном. Полученную водную фазу подщелачивали добавлением 1 Н водного раствора NaOH и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Boston Prime C18 (150 x 30 мм x 5 мкм), подвижная фаза: 35–65% MeCN / вода (0,05% NH4OH + 10 мМ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 234

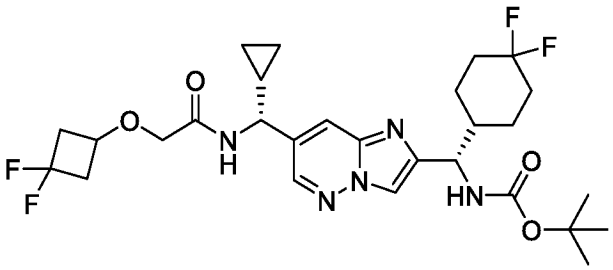
2-циклопропоксиуксусная кислота



К раствору циклопропанола (10 г, 0,17 моль) в THF (150 мл) добавляли NaH (14 г 60% дисперсии в минеральном масле, 0,36 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 2-бромуксусную кислоту (20 г, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь медленно добавляли к ледяной воде (300 мл) и перемешивали до получения прозрачного раствора. Раствор экстрагировали Et_2O (200 мл). Водный слой подкисляли концентрированной HCl (30 мл) до pH 1 и экстрагировали Et_2O (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

Промежуточное соединение 235

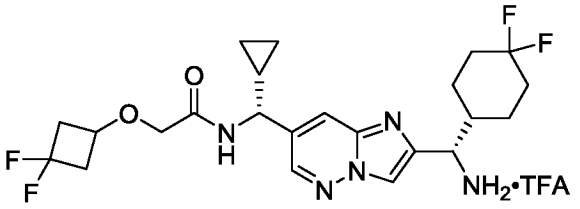
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для промежуточного соединения 231 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутокси)уксусной кислоты вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 236

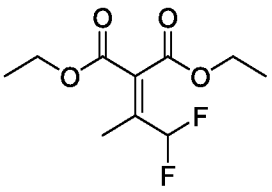
(*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанаминия трифторацетат



трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил) имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (232 мг, 0,40 ммоль, промежуточное соединение 235) и TFA (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанной в заголовке трифторацетатной соли.

Промежуточное соединение 237

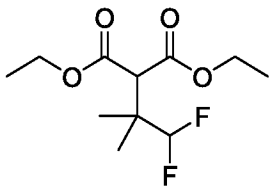
Диэтил 2-(1,1-дифторпропан-2-илиден)малонат



В круглодонную колбу помещали брусок для перемешивания и THF (350 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. К раствору по каплям добавляли $TiCl_4$ (23,7 г, 0,13 моль) и наблюдали желтую суспензию. К полученной суспензии по каплям добавляли CCl_4 (6,3 мл, 65,6 ммоль), затем диэтилмалонат (10,0 г, 62,4 ммоль) и 1,1-дифторпропан-2-он (7,05 г, 74,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C, затем по каплям добавляли пиридин (40,4 мл, 0,5 моль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду (1,6 л) и экстрагировали MTBE (150 мл x 3), промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 238

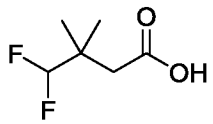
Диэтил 2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)малонат



К раствору диэтил-2-(1,1-дифторпропан-2-илиден)малоната (2,00 г, 8,5 ммоль, промежуточное соединение 237) в DCM (20 мл) и THF (5 мл) добавляли CuI (2,4 г, 12,7 ммоль), а затем по каплям MeMgBr (8,5 мл, 25,4 ммоль, 3 M в Et_2O) при –20 °C. Темную смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Раствор выливали в ледяную воду (50 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Затем смесь перемешивали в течение 30 мин при 15 °C. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат экстрагировали DCM (30 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 239

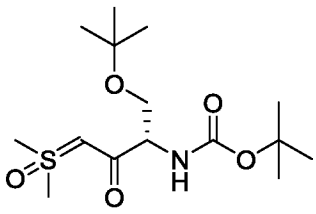
4,4-дифтор-3,3-диметилбутановая кислота



К раствору диэтил-2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (1,3 г, 8,5 ммоль, промежуточное соединение 238) в DMSO (13 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (1,1 г, 25,8 ммоль) в H_2O (2 мл), а затем желтый раствор перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и разводили EtOAc (60 мл) и H_2O (60 мл). Слои разделяли и водную фазу промывали EtOAc (30 мл x 2). Полученную водную фазу доводили до pH = 2 с помощью концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 240

трет-бутил-(*S*)-(1-(*трет*-бутокси)-4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-3-оксобутан-2-ил)карбамат

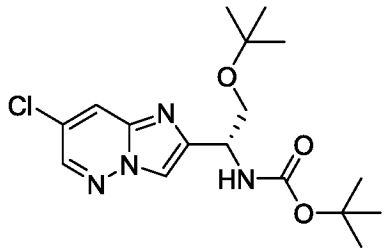


К суспензии йодида триметилсульфоксония (14,5 г, 65,9 ммоль) в THF (155 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (7,29 г, 64,3 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до 0 °C. В отдельной колбе раствор изобутилхлорформиата (5,00 мл, 38,3 ммоль) в THF (115 мл) охлаждали до 0 °C, затем раствор *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(*трет*-бутил)-L-серина (10,0 г, 38,3 ммоль) и триэтиламин (5,30 мл, 38,3 ммоль) в THF (45 мл) добавляли по каплям с использованием капельной воронки. Полученную суспензию фильтровали, затем добавляли по каплям к предыдущей смеси в течение 30 мин с использованием капельной воронки, поддерживая температуру реакции на уровне 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, затем гасили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл), затем объединенные органические экстракты

промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 241

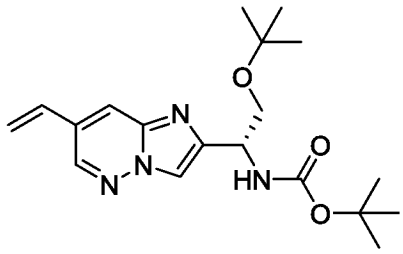
трет-бутил-(*R*)-(2-(*трет*-бутокси)-1-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



В высушенную в печи круглодонную колбу загружали 5-хлорпиридазин-3-амин (3,89 г, 30,0 ммоль, промежуточное соединение 17), *трет*-бутил-(*S*)-(1-(*трет*-бутокси)-4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-3-оксобутан-2-ил)карбамат (11,1 г, 33,1 ммоль, промежуточное соединение 240), хлорциклопентадиенилбис(трифенилфосфин)рутений (II) (551 мг, 0,758 ммоль), трифторметансульфонат натрия (273 мг, 1,59 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (7,8 г). Добавляли безводный толуол (100 мл) в атмосфере N_2, затем реакционную смесь нагревали до 85 °C в течение 15 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, затем фильтровали через диатомовую землю (Celite®). Фильтровальную подушку промывали EtOAc, а затем объединенный фильтрат и промывную жидкость концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 242

трет-бутил-(*R*)-(2-(трет-бутокси)-1-(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат

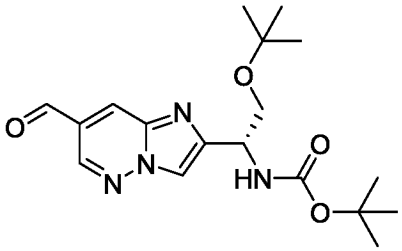


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 45 с использованием трет-бутил (*R*)-(2-(трет-бутокси)-1-(7-

хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение 241) вместо*трет*-бутил*N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамата.

Промежуточное соединение 243

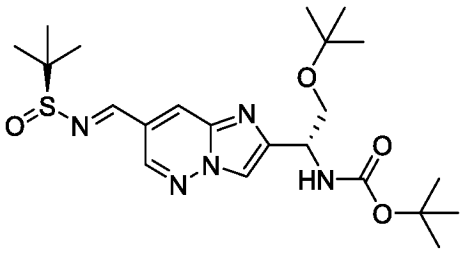
трет-бутил-(*R*)-(2-(трет-бутокси)-1-(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 46 с использованием трет-бутил (*R*)-(2-(трет-бутокси)-1-(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение 242) вместо *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил карбамата.

Промежуточное соединение 244

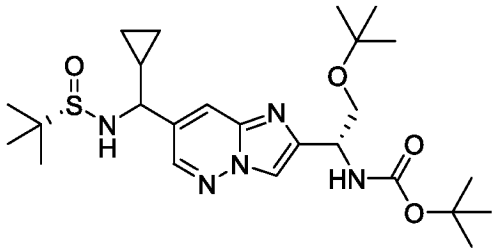
трет-бутил-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*E*)-(((S)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 47 с использованием трет-бутил (*R*)-(2-(трет-бутокси)-1-(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение 243) вместо *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил карбамата.

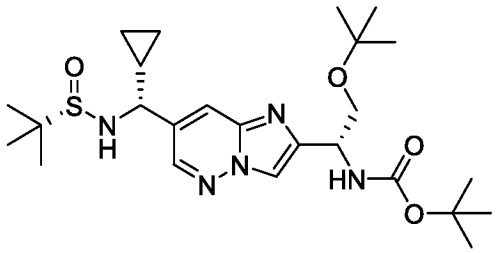
Промежуточное соединение 245

трет-бутил-((1*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



Промежуточное соединение 246

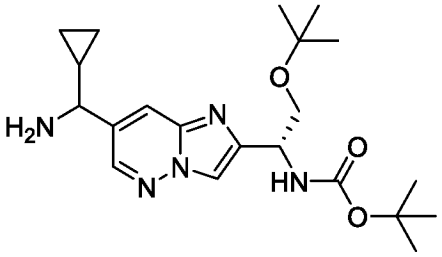
трет-бутил-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



Раствор *трет*-бутил-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (1,89 г, 4,06 ммоль, промежуточное соединение 244) в CH_2Cl_2 (53 мл) охлаждали до –78 °C, затем бромид циклопропилмагния (9,3 мл, 9,3 ммоль, 1 М в 2-MeTHF) добавляли в течение 30 мин с использованием шприцевой помпы. Реакцию поддерживали при этой температуре еще 30 мин, затем нагревали до 0 °C и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl. Смесь нагревали до комнатной температуры, разводили H_2O, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10–70% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. Промежуточное соединение 246 дополнительно очищали путем растирания в смеси 40% ацетон/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде одного диастереомера.

Промежуточное соединение 247

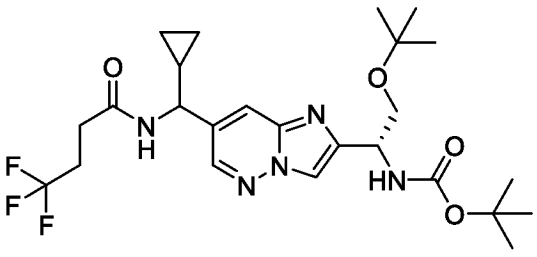
трет-бутил-((1*R*)-1-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-(*трет*-бутокси)этил)карбамат



Раствор HCl в 1,4-диоксане (0,19 мл, 0,77 ммоль, 4,0 М) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (169 мг, 0,333 ммоль, промежуточное соединение 245) в EtOAc (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем суспензию разводили водой (5 мл), слои смешивали и затем разделяли. Органический слой экстрагировали водой (5 мл) и 1 М водным раствором HCl (2 мл), все водные слои объединяли и затем промывали Et_2O (10 мл). Промывную жидкость Et_2O отбрасывали. Водный слой подщелачивали 1 М водным раствором NaOH и затем трижды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 248

трет-бутил ((1*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат

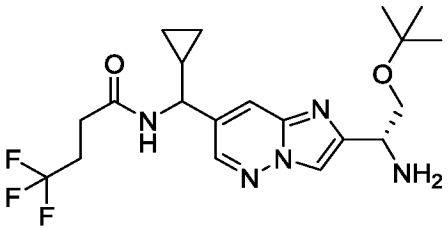


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((1*R*)-1-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-(*трет*-бутокси)этил)карбамата (промежуточное соединение 247) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-

((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата.

Промежуточное соединение 249

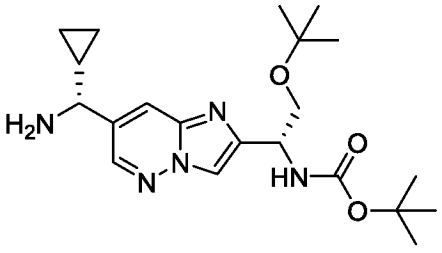
N-((2-((*R*)-1-амино-2-(*трет*-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид



Раствор HCl в 1,4-диоксане (0,28 мл, 1,1 ммоль, 4,0 М) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (147 мг, 0,279 ммоль, промежуточное соединение 248) в EtOAc (1,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В это время добавляли дополнительное количество HCl в 1,4-диоксане (0,07 мл, 0,28 ммоль, 4,0 М) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 24 ч добавляли дополнительное количество HCl в 1,4-диоксане (0,07 мл, 0,28 ммоль, 4,0 М) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали H_2O, 1 М водным раствором HCl и H_2O. Объединенные водные экстракты подщелачивали 1 М водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 250

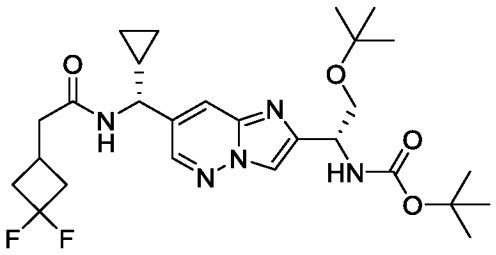
трет-бутил-((*R*)-1-(7-(((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-(*трет*-бутокси)этил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 247 с использованием *трет*-бутил ((*R*)-2-(трет-бутокси)-1-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил) карбамата (промежуточное соединение 246) вместо *трет*-бутил ((1*R*)-2-(трет-бутокси)-1-(7-((((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 251

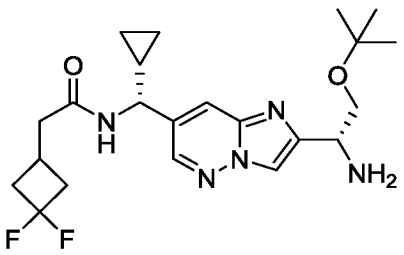
трет-бутил-((*R*)-2-(трет-бутокси)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*R*)-1-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-(*трет*-бутокси)этил)карбамата (промежуточное соединение 250) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторомасляной кислоты.

Промежуточное соединение 252

N-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-(*трет*-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

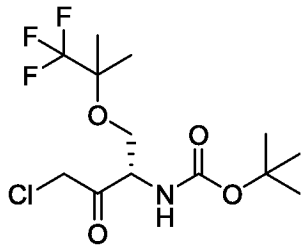


К раствору *трет*-бутил-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2 -*b*]пиридазин-2-ил)этил)карбамата (508 мг, 0,948 ммоль, промежуточное соединение 251) в CH_2Cl_2 (1,8 мл), добавляли

TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени осторожно добавляли 1 М водный раствор NaOH (20 мл), затем смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 253

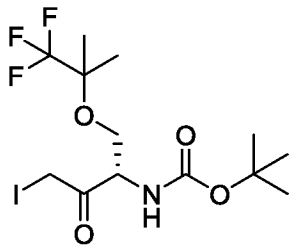
трет-бутил-(*S*)-(4-хлор-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамат



В высушенную в печи круглодонную колбу загружали безводный хлорид лития (212 мг, 5,01 ммоль) и *трет*-бутил (*S*)-(4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамат (780 мг, 2,00 ммоль, промежуточное соединение 282) в атмосфере N_2. Добавляли безводный THF (14 мл), реакционную смесь охлаждали до 0 °C, затем по каплям добавляли метансульфоновую кислоту (143 мкл, 2,20 ммоль). Реакцию поддерживали при 0 °C в течение 10 мин, затем нагревали до 60 °C в течение 3 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили H_2O и экстрагировали соотношением EtOAc:гексаны 1:1. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 254

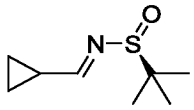
трет-бутил-(*S*)-(4-йод-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамат



Смесь *трет*-бутил-(*S*)-(4-хлор-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата (610 мг, 1,75 ммоль, промежуточное соединение 253) и NaI (2,63 г, 17,5 ммоль) в ацетоне перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разводили EtOAc и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 255

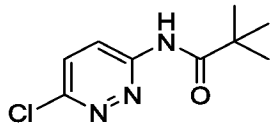
(*S,E*)-*N*-(циклопропилметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору циклопропанкарбоксальдегида (24 мл, 320 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 г, 290 ммоль) в CH_2Cl_2 (570 мл) добавляли сульфат меди(II) (138 г, 866 ммоль) и PPTS (3,63 г, 14,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч, затем добавляли циклопропанкарбоксальдегид (2,15 мл, 28,9 ммоль) и сульфат меди(II) (23 г, 140 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 72 ч. После чего смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite®) и конденсировали. Остаток очищали фильтрованием через силикагель (40% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 256

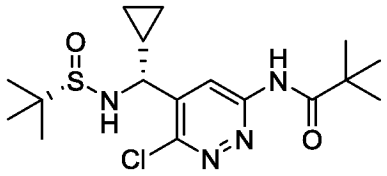
N-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламид



К суспензии 6-хлорпиридазин-3-амина (14,3 г, 110 ммоль) и пиридина (17,8 мл, 221 ммоль) в CH_2Cl_2 (286 мл) добавляли пивалоилхлорид (34,0 мл, 276 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили 1 Н водным раствором NaOH и перемешивали в течение 1 ч, после чего слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2, затем объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Остаток растирали с гексаном, фильтровали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 257

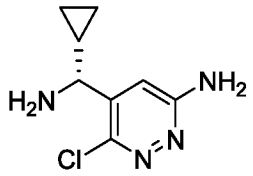
N-(5-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламид



Раствор *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламида (26,0 г, 122 ммоль, промежуточное соединение 256) в THF (250 мл) добавляли посредством переноса через канюлю к раствору TMPMgCl•LiCl (361 мл) при температуре –40 °C, 316 ммоль, 0,88 M в THF) в течение 30 мин. Реакционную смесь поддерживали при –40°C в течение 3 ч, затем добавляли (*S,E*)-*N*-(циклопропилметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (26,6 г, 146 ммоль, промежуточное соединение 255) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 1,5 ч добавляли дополнительную порцию (*S,E*)-*N*-(циклопропилметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,6 г, 37 ммоль, промежуточное соединение 255) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (25–50% ацетон / гексаны) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 258

(*R*)-5-(Амино(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-амин

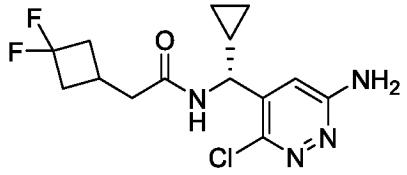


К смеси *N*-(5-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламида (42,6 г, 93,5 ммоль, промежуточное соединение 257) в H_2O (181 мл) добавляли концентрированный HCl (181 мл, 2170 ммоль, 37% в H_2O). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение 18 ч. Затем полученный раствор

дважды промывали EtOAc и отбрасывали органические слои. pH доводили до pH 10–11 с помощью твердого Na_2CO_3 (114 г, 1080 ммоль), добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали EtOAc, *n*BuOH и 3:1 EtOAc:*n*BuOH. Органические слои объединили и высушили над безводным $MgSO_4$, отфильтровали и сконцентрировали. Концентрат разводили EtOAc, суспензию фильтровали через Celite® и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 259

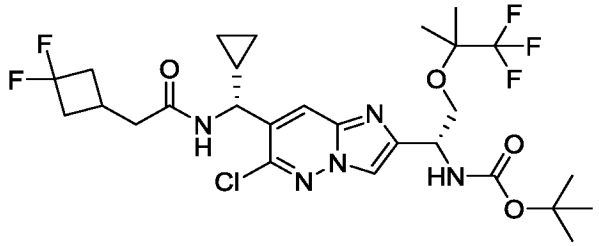
(*R*)-*N*-((6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



К раствору (*R*)-5-(амино(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-амина (11,8 г, 49,1 ммоль, промежуточное соединение 258), 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты (8,11 г, 54,0 ммоль) и HOBt (10,3 г, 54,0 ммоль) в DMF (163 мл) добавляли DIPEA (9,31 мл, 54,0 ммоль), затем EDCI (10,4 г, 54,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разводили 500 мл H_2O. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Очистка СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk O1 SS, 25:75 ($MeOH / CO_2$) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 260

трет-бутил-((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат

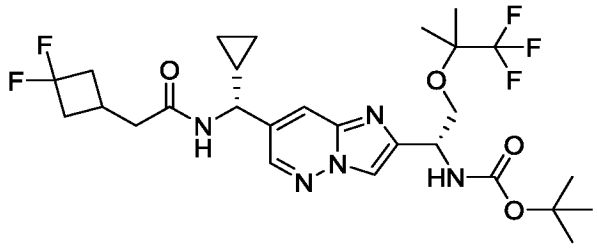


В высушенную в печи круглодонную колбу загружали (*R*)-*N*-((6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (453 мг,

1,35 ммоль, промежуточное соединение 259), *трет*-бутил (*S*)-(4-йод-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамат (770 мг, 1,75 ммоль, промежуточное соединение 254) и активированные сита 4 Å моль в атмосфере N_2. Добавляли DMA (18 мл) и реакционную смесь нагревали до 45 °C в течение 12 ч. По прошествии этого времени смесь фильтровали, фильтрат разводили EtOAc и промывали 5% водным раствором LiCl, затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (5–100% (10% MeOH / EtOAc) / гексаны), затем вторая очистка хроматографией на силикагеле (10–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 261

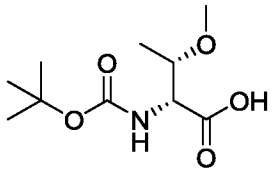
трет-бутил-((*R*)-1-(7-(((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамата (330 мг, 0,529 ммоль, промежуточное соединение 260) и AcOH (1,6 мл) в THF (4,9 мл) добавляли Pd/C (130 мг, 0,106 ммоль, 20 масс.%) в атмосфере N_2. Смесь помещали в атмосферу H_2 (из баллона) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем разводили EtOAc, фильтровали через диатомовую землю (Celite®) и конденсировали. Остаток отбирали в EtOAc, трижды промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 262

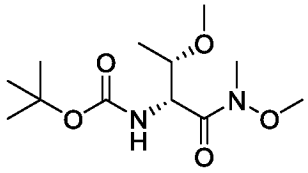
N-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-метил-*D*-треонин



К раствору (2*R*,3*S*)-2-амино-3-метоксибутановой кислоты (5 г, 37,5 ммоль) в NaOH (75 мл, 1 М водный раствор) и 1,4-диоксана (30 мл) при 0 °C добавляли по каплям раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (9,01 г, 41,31 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры. Через 15 ч смесь разводили H_2O (30 мл), подкисляли до pH 2–3 насыщенным водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 263

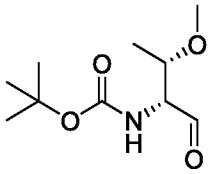
Трет-бутил-((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат



К раствору *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-метил-*D*-треонина (7,86 г, 33,7 ммоль, промежуточное соединение 262) в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли HATU (25,6 г, 67,4 ммоль), DIPEA (20,54 мл, 117,94 ммоль) и *N,O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (4,93 г, 50,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли CH_2Cl_2 (30 мл) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 264

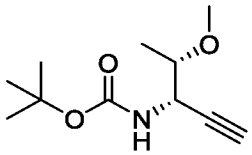
Трет-бутил ((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат



К перемешиваемому при –78 °C раствору *трет*-бутил-((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (7,78 г, 28,2 ммоль, промежуточное соединение 263) в THF (60 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (70,4 мл, 70,4 ммоль, 1 М в толуоле) в атмосфере N_2. Реакционную смесь поддерживали при –78 °C в течение 3 ч, затем гасили насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия (70 мл) и нагревали до 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 265

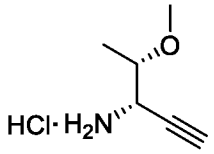
Трет-бутил ((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (6,1 г, 34 ммоль, промежуточное соединение 264) и K_2CO_3 (7,78 г, 56,3 ммоль) в MeOH (90 мл) добавляли диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (6,48 г, 33,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали и конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–40% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 266

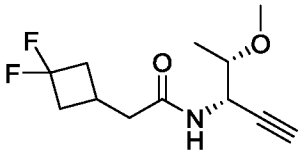
(3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-амин гидрохлорид



К раствору *трет*-бутил-((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)карбамата (7,64 г, 35,8 ммоль, промежуточное соединение 265) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (51 мл, 204 ммоль, 4 М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 267

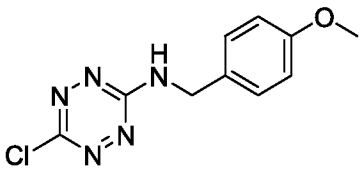
2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)ацетамид



К раствору гидрохлорида (3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-амина (4,01 г, 26,8 ммоль, промежуточное соединение 266) в DCM (60 мл) медленно добавляли 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусную кислоту (4,83 г, 32,2 ммоль), HATU (15,3 г, 40,2 ммоль) и DIPEA (22,8 мл, 134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли CH_2Cl_2 (30 мл) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 268

6-хлор-*N*-(4-метоксибензил)-1,2,4,5-тетразин-3-амин

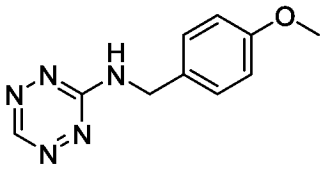


К раствору 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразина (1,00 г, 6,62 ммоль) в MTBE (20 мл) при 0 °C добавляли (4-метоксифенил)метанамин (909 мг, 6,63 ммоль) в MTBE (10 мл) в течение 10 мин в атмосфере N_2. Добавляли DIPEA (4,67 мл, 26,8 ммоль) и смесь выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь конденсировали, затем очищали хроматографией на

силикагеле (0–20% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 269

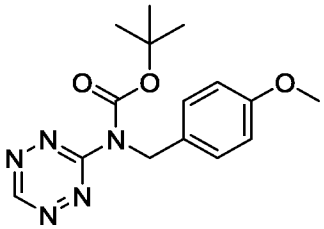
N-(4-Метоксибензил)-1,2,4,5-тетразин-3-амин



6-хлор-*N*-(4-метоксибензил)-1,2,4,5-тетразин-3-амин (1,00 г, 3,97 ммоль, промежуточное соединение 268), влажный Pd/C (1 г, 10% Pd и 50% воды), триэтиламин (1,00 мл, 7,19 ммоль), брусок для перемешивания и MeOH (30 мл) добавляли в бутыль для гидрирования объемом 100 мл и реакционный сосуд трижды продували H_2. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через слой диатомовой земли (Celite®) и слой промывали MeOH (150 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–30% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 270

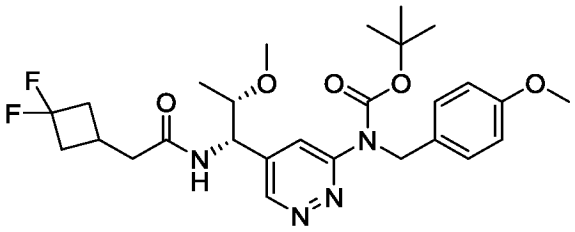
трет-бутил (4-метоксибензил) (1,2,4,5-тетразин-3-ил) карбамат



Смесь *N*-(4-метоксибензил)-1,2,4,5-тетразин-3-амина (1,60 г, 7,37 ммоль, промежуточное соединение 269), Boc_2O (2,42 г, 11,1 ммоль), DMAP (91 мг, 0,74 ммоль) и безводного DCM (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле (0–30% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 271

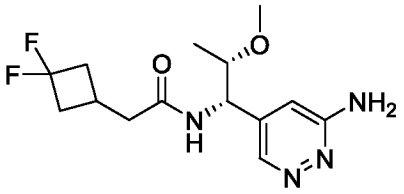
трет-бутил-(5-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)пиридазин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат



В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали *трет*-бутил(4-метоксибензил)(1,2,4,5-тетразин-3-ил)карбамат (14,8 г, 46,5 ммоль, промежуточное соединение 270), 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)ацетамид (4,01 г, 16,3 ммоль, промежуточное соединение 267) и помещали в атмосферу N_2. Реакционную смесь нагревали до 60 °C, затем постепенно до 115 °C со скоростью 5 °C каждые 10 мин. Через 3 ч при 115 °C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–70% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 272

N-((1*S*,2*S*)-1-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

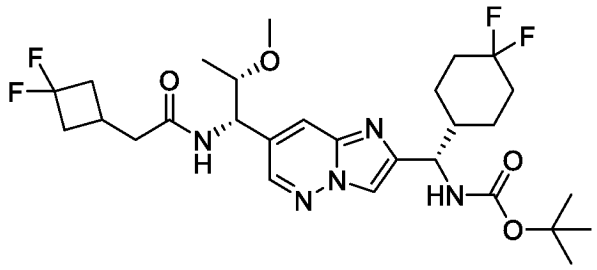


К раствору *трет*-бутил-(5-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)пиридазин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата (8,0 g, 15 ммоль, промежуточное соединение 271) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (35 мл, 140 ммоль, 4 M в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали досуха. Остаток обрабатывали TFA (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем концентрировали досуха и нейтрализовали триэтиламином (15 мл). Полученную смесь конденсировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–70% EtOAc / петролейный эфир). Дальнейшая очистка СФХ с использованием хиральной стационарной фазы (DAICEL

CHIRALPAK AD, 35:65 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 273

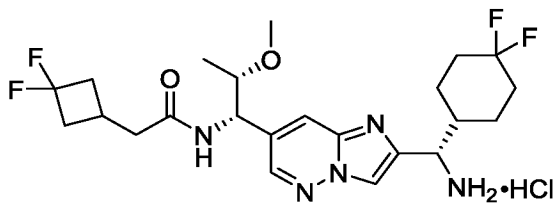
трет-бутил ((*S*)-(7-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-иодо-2-оксопропил)карбамата (272 мг, промежуточное соединение 15) в DMA (5 мл) добавляли молекулярные сита 4 Å (400 мг) и *N*-((1*S*,2*S*)-1-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (136 мг, 0,43 ммоль, промежуточное соединение 272). Реакционную смесь нагревали до 55 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2, затем фильтровали через диатомовую землю (Celite®) и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат промывали H_2O и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–2% MeOH / CH_2Cl_2) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 274

N-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида гидрохлорид

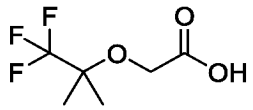


К раствору *трет*-бутил-((*S*)-(7-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (105 мг, 0,18 ммоль, промежуточное соединение 273) в MeOH (3 мл) добавляли HCl (3,0 мл, 12 ммоль, 4 M в 1,4-диоксане).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 275

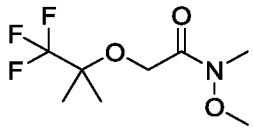
2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)уксусная кислота



К раствору NaH (2,12 г, 78,1 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °C в THF (80 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол (5,0 г, 39 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор 2-бромуксусной кислоты (6,51 г, 46,8 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем нагревали до 70 °C в течение 16 ч. Смесь конденсировали, затем добавляли H_2O (200 мл). Водный слой промывали CH_2Cl_2 (2 x 200 мл), подкисляли 2 М водным раствором HCl, затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные экстракты EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 276

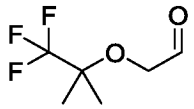
N-метокси-*N*-метил-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)ацетамид



К раствору 2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)уксусной кислоты (4 г, 21,5 ммоль, промежуточное соединение 275) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли HATU (16,3 г, 43,0 ммоль) и DIPEA (15,0 мл, 86,0 ммоль), а затем гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (3,14 г, 32,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем конденсировали. Остаток растворяли в H_2O (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 277

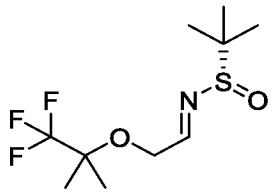
2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)ацетальдегид



К раствору *N*-метокси-*N*-метил-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)ацетамида (5,0 г, 22 ммоль, промежуточное соединение 276) в –78 °C в добавляли Et_2O (200 мл) DIBAL-H (65 мл, 65 ммоль, 1 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем гасили 1 М водным раствором HCl (10 мл). Полученную смесь разводили насыщенным водным раствором сегнетовой соли (100 мл), затем экстрагировали Et_2O (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 278

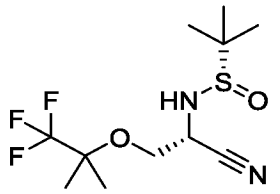
(*S,E*)-2-Метил-*N*-(2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этилиден)пропан-2-сульфинамид



К смеси 2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)ацетальдегида (3,5 г, 21 ммоль, промежуточное соединение 277), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,0 г, 25 ммоль) и $CuSO_4$ (9,9 г, 62 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли PPTS (0,52 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем фильтровали через диатомовую землю (Celite®). Осадок на фильтре промывали EtOAc, затем фильтрат конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–25% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 279

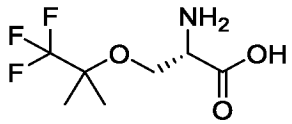
(*S*)-*N*-((*R*)-1-циано-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь (*S,E*)-2-метил-*N*-(2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этилиден)пропан-2-сульфинамида (6,0 г, 22 ммоль, промежуточное соединение 278), TMSCN (5,51 мл, 43,91 ммоль), $Sc(OTf)_3$ (2,16 г, 4,39 ммоль) и молекулярные сита 4Å (6 г) в DCM (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 280

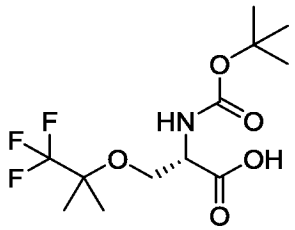
O-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серин



Смесь (*S*)-*N*-((*R*)-1-циано-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (15 г, 50 ммоль, промежуточное соединение 279) в HCl (100 мл, 37% водный раствор) перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выдерживали при 0 °C в течение 16 ч, затем фильтровали. Полученное твердое вещество растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 281

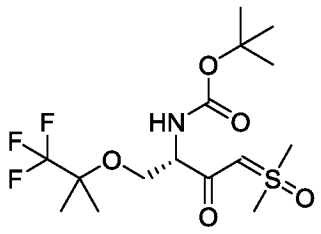
N-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серин



Смесь *O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина (9,00 г, 41,8 ммоль, промежуточное соединение 280), NaOH (3,18 г, 37,7 ммоль), H_2O (36 мл) и THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли Boc_2O (8,22 г, 37,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой (300 мл) и промывали EtOAc; промывную жидкость отбрасывали. Водный слой подкисляли 1 М водным раствором HCl, затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали. Полученное твердое вещество растирали с петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 282

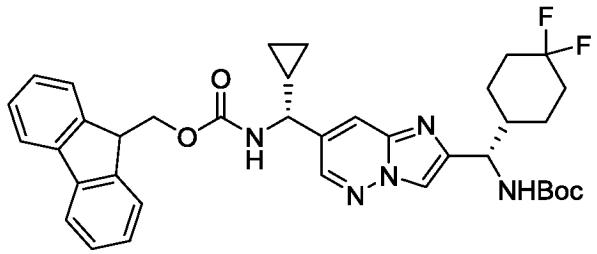
трет-бутил-(S)-(4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2 -ил)карбамат



t-BuOK (2,38 мл, 2,38 ммоль, 1 М в THF) добавляли к суспензии хлорида триметилсульфоксония (326 мг, 2,54 ммоль) в THF (7,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Отдельно к раствору *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина (500 мг, 1,59 ммоль, промежуточное соединение 281) в THF (5 мл) добавляли CDI (309 мг, 1,90 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, затем добавляли по каплям к первой смеси в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разводили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир), затем СФХ (DAICEL CHIRALPAK AD, 25 : 75 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 283

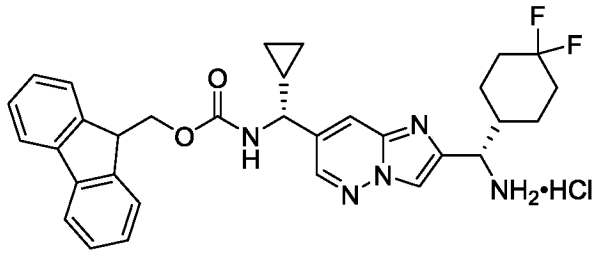
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



К смеси *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (10 г, 22,96 ммоль, промежуточное соединение 49) в DCM (150 мл) добавляли DIPEA (7,2 мл, 41,3 ммоль) и Fmoc-Cl (6,53 г, 25,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (2 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали рекристаллизацией, используя петролейный эфир / EtOAc, 5 : 1 (100 мл), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 284

(9*H*-флуорен-9-ил)метил ((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил) метил)карбамат гидрохлорид

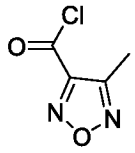


К раствору HCl (200 мл, 201 ммоль, 1 М в EtOAc) в EtOAc (200 мл) добавляли *трет*-бутил-((*S*)-(7-((*R*)-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (12 г, 18,24 ммоль, промежуточное соединение 283), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 285

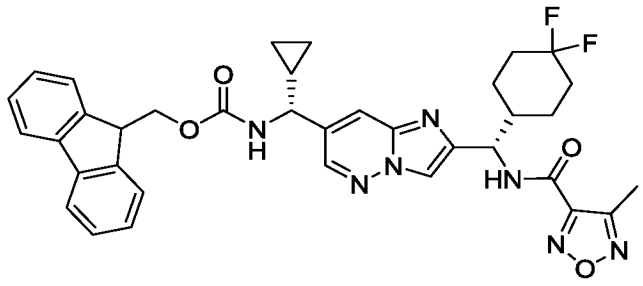
4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид



Смесь 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (1,5 г, 11,7 ммоль), оксалилхлорида (1,49 г, 11,71 ммоль), DMF (86 мл) и DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем непосредственно использовали в следующей реакции.

Промежуточное соединение 286

(9*H*-флуорен-9-ил)метил ((*R*)-циклопропил(2-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамат

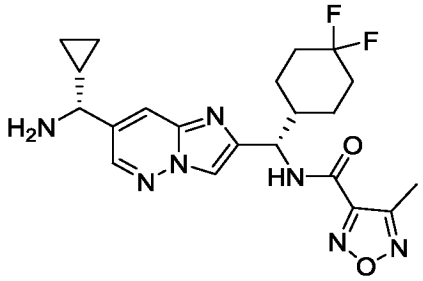


К смеси (9*H*-флуорен-9-ил)метил((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)карбамат гидрохлорида (5 г, 8,42 ммоль, промежуточное соединение 284) и TEA (4,7 мл, 33,7 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил хлорид (1,7 г, 11,6 ммоль, промежуточное соединение 285, раствор в DCM и DMF). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем объединяли с несколькими другими реакциями и распределяли между водой (100 мл) и DCM (200 мл. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (3 х 100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Неочищенный

остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–80% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 287

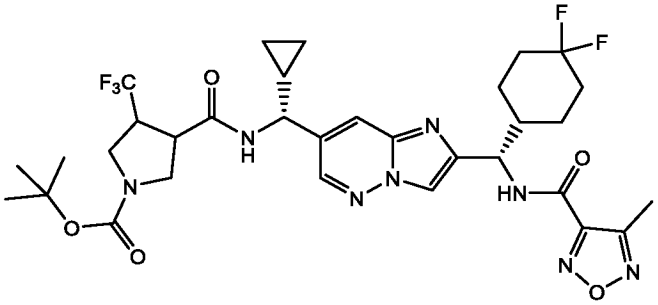
N-((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К раствору пиперидина (20 мл, 204 ммоль) и DCM (100 мл) добавляли (9*H*-флуорен-9-ил)метил-((*R*)-циклопропил(2-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил))(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамат (8 г, 11,4 ммоль, промежуточное соединение 286) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH / DCM) с последующей рекристаллизацией (4 : 1 петролейный эфир / EtOAc, 150 мл) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 288

трет-бутил (*транс*-3,4)-3-(((*R*)-циклопропил(2-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат

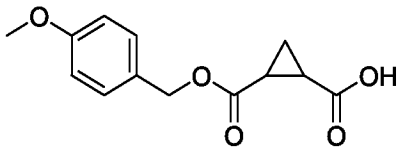


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием *транс* (+/-) [4-(трифторметил)пирролидин]-1,3-дикарбоновая кислота 1-трет-бутил эфира вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и

проводили реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 54–84% ACN / воды (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

Промежуточное соединение 289

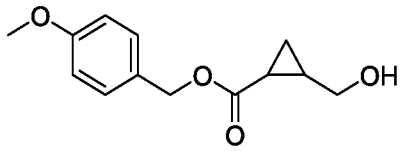
цис-2-(((4-Метоксибензил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Смесь *цис*-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона (5,00 г, 44,6 ммоль), (4-метоксифенил)метанола (6,78 г, 49,1 ммоль), DIPEA (15,5 мл, 89,2 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливали в водный раствор HCl (1 H, 100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Фазы разделяли и водную смесь дополнительно экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 290

4-метоксибензил *цис*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат

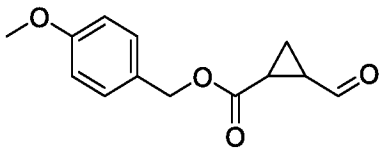


Раствор, состоящий из *цис*-2-(((4-метоксибензил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (10,00 г, 39,96 ммоль, промежуточное соединение 289) и THF (300 мл), охлаждали до 0 °C (лед / водяная баня), а затем обрабатывали BH_3•THF (1 M в THF, 79,9 мл, 79,9 ммоль) по каплям в течение 30 мин. Полученную смесь доводили до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, повторно охлаждали до 0 °C (лед / водяная баня) и обрабатывали MeOH (50 мл) по каплям при перемешивании. Как только шипение прекратилось, смесь дополнительно разводили MeOH (50 мл) и

концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 291

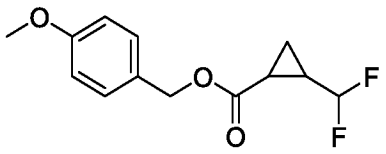
4-метоксибензил *цис*-2-формилциклопропан-1-карбоксилат



Оксалилхлорид (2,6 мл, 30 ммоль) и безводный CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, конденсационной трубкой и термометром. Колбу охлаждали до –78 °C (баня с сухим льдом/этанолом) в непрерывном потоке азота, а затем загружали раствор, состоящий из безводного DMSO (5,2 г, 66 ммоль) и CH_2Cl_2 (20 мл) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала –70 °C (~40 мин). После завершения добавления смесь перемешивали еще 30 минут, затем увеличивали скорость перемешивания до интенсивной и обрабатывали 4-метоксибензил-*цис*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилатом (6,0 г, 25 ммоль, промежуточное соединение 290) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже –70 °C. Перемешивание продолжали в течение 1 ч, а затем обрабатывали смесь безводным триэтиламином (17,6 мл, 127 ммоль) со скоростью, которая не приводила к значительному повышению температуры. Перемешивание продолжали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (100% DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 292

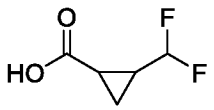
4-метоксибензил *цис*-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилат



4-метоксибензил *цис* 2-формилциклопропан-1-карбоксилат (4,5 г, 19 ммоль, промежуточное соединение 291) и DCM (100 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную механической мешалкой, конденсационной трубкой и термометром. Систему продували азотом, загружали BAST (11 г, 48 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Затем смесь обрабатывали этанолом (0,3 мл) и продолжали перемешивание в течение 24 ч, а затем выливали ее в интенсивно перемешиваемый насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (150 мл). После прекращения газовыделения фазы разделяли и водную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (100% DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 293

цис-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота

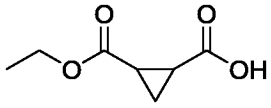


4-метоксибензил *цис*-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилат (6,0 г, 23 ммоль, промежуточное соединение 292), THF (50 мл) и H_2O (50 мл) добавляли в одногорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, конденсационной трубкой и термометром. В колбу добавляли $LiOH•H_2O$ (1,2 г, 28 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали 1 Н водным раствором HCl до pH 3–4 и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (10–20% EtOAc / петролейный эфир) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в *н*-гексане (5 мл),

перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и повторно выделяли с помощью вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 294

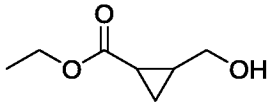
транс-2-(этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Раствор $LiOH•H_2O$ (2,93 г, 69,8 ммоль) и EtOH (100 мл) по каплям в течение 1 ч добавляли к интенсивно перемешиваемому раствору *транс*-диэтилциклопропан-1,2-дикарбоксилата (13,0 г, 69,8 ммоль) в THF (400 мл) при комнатной температуре и в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде (100 мл), промывали петролейным эфиром (2 x 60 мл), обрабатывали 2 N водным раствором HCl до pH~2 и затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные экстракты EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 295

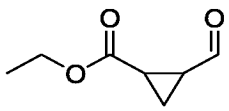
Этил-*транс*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат



Раствор, состоящий из *транс*-2-(этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (5,50 г, 34,8 ммоль, промежуточное соединение 294) и THF (150 мл), охлаждали до 0 °C (лед/водяная баня), а затем обрабатывали BH_3•THF (1 M в THF, 52,2 мл, 52,2 ммоль) по каплям в течение 30 мин. Полученную смесь доводили до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, повторно охлаждали до 0 °C (лед/водяная баня) и обрабатывали EtOH (30 мл) по каплям при перемешивании. Как только шипение прекратилось, смесь дополнительно разводили EtOH (100 мл) и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 296

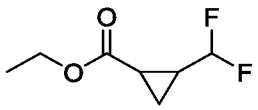
Этил *транс*-2-формилциклопропан-1-карбоксилат



Оксалилхлорид (4,69 г, 37,0 ммоль) и безводный CH_2Cl_2 (80 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу на 500 мл, снабженную механической мешалкой, конденсационной трубкой и термометром. Колбу охлаждали до –78 °C (баня с сухим льдом/этанолом) в непрерывном потоке азота, а затем загружали раствор, состоящий из безводного DMSO (6,26 г, 80,1 ммоль) и CH_2Cl_2 (10 мл) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала –70 °C (~40 мин). После завершения добавления смесь перемешивали еще в течение 30 мин, перед тем как увеличивали скорость перемешивания до интенсивной, и обрабатывали раствором, состоящим из этил *транс*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (4,44 г, 30,8 ммоль, промежуточное соединение 295) и DCM (10 мл) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже –70 °C. Перемешивание продолжали в течение 1 ч, а затем обрабатывали смесь безводным триэтиламином (21,4 мл, 154 ммоль) со скоростью, которая не приводила к значительному повышению температуры. Перемешивание продолжали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (100% DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 297

Этил-*транс*-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилат

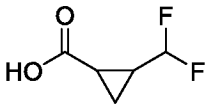


Раствор, состоящий из этил *транс*-2-формилциклопропан-1-карбоксилата (3,0 г, 21 ммоль, промежуточное соединение 296) и DCM (30 мл), в продуваемой азотом круглодонной колбе обрабатывали BAST (11,7 г, 52,8 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Затем добавляли этанол (0,1 мл) и продолжали перемешивание в течение 48 ч, после чего

смесь выливали в интенсивно перемешиваемый насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (150 мл). После прекращения газовыделения фазы разделяли и водную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (100% DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 298

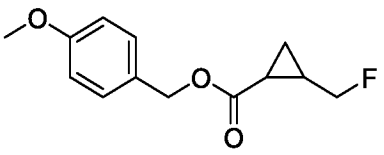
транс-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Этил *транс*-2-(дифторметил) циклопропан-1-карбоксилат (9,0 г, 55 ммоль, промежуточное соединение 297), THF (100 мл) и H_2O (100 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 500 мл, оснащенную механической мешалкой, конденсационной трубкой и термометром. В колбу добавляли $LiOH•H_2O$ (2,76 г, 65,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали 1 Н водным раствором HCl до pH 3–4 и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (9–33% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 299

4-метоксибензил *цис*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат

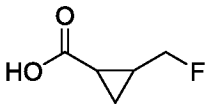


Раствор, состоящий из 4-метоксибензил-*цис*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (10,0 г, 42,3 ммоль, промежуточное соединение 290) и DCM (130 мл), был добавлен к раствору, состоящему из BAST (14,9 мл, 84,7 ммоль) и DCM (20 мл) при комнатной температуре а затем его перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь

осторожно выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (200 мл) и экстрагировали DCM (100 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–9% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 300

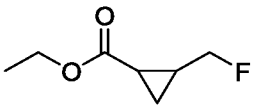
цис-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота



4-метоксибензил-*цис*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат (4,50 г, 18,9 ммоль, промежуточное соединение 299) добавляли к раствору, состоящему из NaOH (1,51 г, 37,8 ммоль), THF (30 мл), MeOH (30 мл) и H_2O (30 мл), и полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи. Раствор концентрировали, разводили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Водную фазу обрабатывали 2 M водным раствором HCl до pH 3 и затем экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт дважды подвергали хроматографии на силикагеле (0–33% EtOAc / петролейный эфир) и промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 301

Этил-*транс*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат

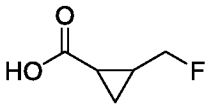


Раствор, состоящий из этил *транс*-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (8,00 г, 55,5 ммоль, промежуточное соединение 295) и DCM (120 мл) добавляли к раствору, состоящему из BAST (19,50 мл, 111,0 ммоль) и DCM (30 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (300 мл) и экстрагировали DCM (150 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–9% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 302

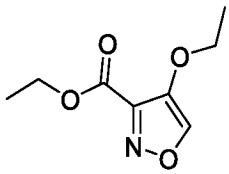
Транс-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Этил *транс*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат (8,0 г, неочищенный, промежуточное соединение 301) добавляли к раствору, состоящему из $LiOH•H_2O$ (2,3 г, 54,7 ммоль), EtOH (50 мл) и H_2O (50 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разводили солевым раствором (60 мл) и экстрагировали петролейным эфиром (20 мл x 2). Затем водную фазу обрабатывали 2 N водным раствором HCl до pH 3 и затем экстрагировали THF (30 мл x 3). Объединенные экстракты THF концентрировали досуха и неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 303

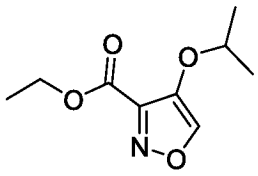
Этил-4-этоксиизоксазол-3-карбоксилат



Этил-4-гидроксиизоксазол-3-карбоксилат (250 мг, 1,6 ммоль) растворяли в DMF (4,2 мл) и затем последовательно добавляли Cs_2CO_3 (780 мг, 2,4 ммоль) и йодэтан (0,15 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч, затем гасили водой (50 мл). Двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 304

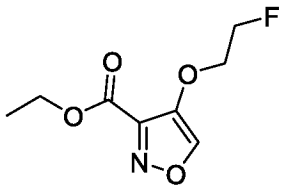
Этил-4-изопропоксиизоксазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 303 с использованием 2-йодопропана вместо йодэтана. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 305

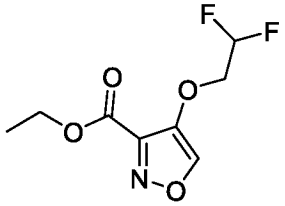
Этил-4-(2-фторэтокси)изоксазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 303 с использованием 1-фтор-2-йодэтана вместо йодэтана. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 306

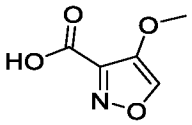
Этил-4-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 303 с использованием 1,1-дифтор-2-йодэтана вместо йодэтана. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 307

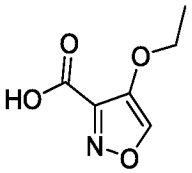
4-метоксиизоксазол-3-карбоновая кислота



Этил-4-метоксиизоксазол-3-карбоксилат (220 мг, 1,3 ммоль) растворяли в THF (0,76 мл) и добавляли по каплям раствор LiOH (62 мг, 2,6 ммоль) в воде (1,3 мл). Смесь перемешивали до полного расходования исходного материала (около 1 ч), после чего реакционную смесь подкисляли 1 Н водным раствором HCl и разводили водой (10 мл). Смесь экстрагировали 20% изопропиловым спиртом в $CHCl_3$ (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 308

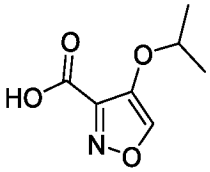
4-этоксиизоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-этоксиизоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 303) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 309

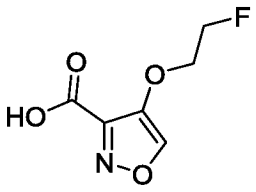
4-изопропоксиизоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-изопропоксиизоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 304) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 310

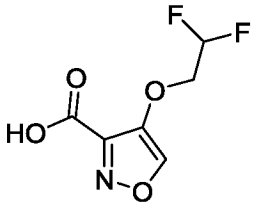
4-(2-фторэтокси)изоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-(2-фторэтокси)изоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 305) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 311

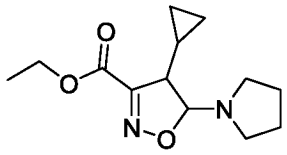
4-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 306) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 312

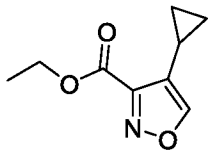
Этил-4-циклопропил-5-(пирролидин-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилат



2-циклопропилацетальдегид (1,5 г, 18 ммоль) добавляли к раствору пирролидина (1,6 мл, 19 ммоль) и триэтиламина (1,2 мл, 8,7 ммоль) в DCM (44 мл) при 0 °C. Добавляли раствор этил-2-хлор-2-(гидроксиимино)ацетата (1,3 г, 8,7 ммоль) в DCM (17 мл) 5 порциями с интервалами 5 мин. Через 10 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 313

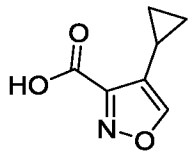
Этил-4-циклопропилизоксазол-3-карбоксилат



*m*CPBA (1,6 г, 7,4 ммоль) добавляли к раствору этил 4-циклопропил-5-(пирролидин-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилата (1,2 г, 4,6 ммоль, промежуточное соединение 312) в DCM (18 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–45% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде легкоплавкого бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 314

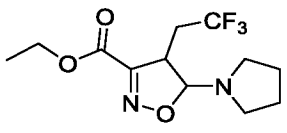
4-циклопропилизоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-циклопропилизоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 313) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата. Неочищенный продукт очищали кислотной препаративной ВЭЖХ (Xbridge Prep C18, 5 мкм, 50×100 мм, 5–95% MeCN (0,5% TFA) в воде (0,5% TFA)) и фракции, содержащие продукт, разводили водой, замораживали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 315

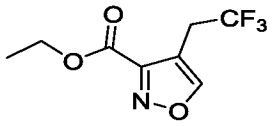
Этил 5-(пирролидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 312 с использованием 4,4,4-трифтормасляного альдегида вместо 2-циклопропилацетальдегида.

Промежуточное соединение 316

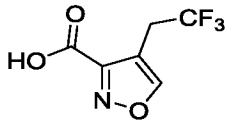
Этил-4-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 313 с использованием этил 5-(пирролидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 315) вместо этил 4-циклопропил-5-(пирролидин-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 317

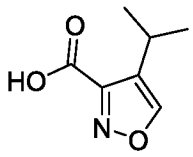
4-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 316) вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 318

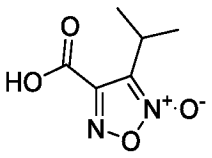
4-изопропилизоксазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 307 с использованием этил 4-изопропилизоксазол-3-карбоксилата вместо этил 4-метоксиизоксазол-3-карбоксилата.

Промежуточное соединение 319

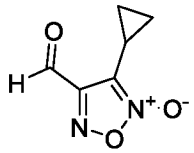
4-карбокси-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид



Реагент Джонса (2,3 мл, 4,6 ммоль, 2 М) добавляли по каплям к раствору 4-формил-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида (450 мг, 2,9 ммоль) в ацетоне (5,8 мл, 0,5 М) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до тех пор, пока не наблюдалось полное израсходование исходного материала (обычно 2 ч). По истечении этого времени реакционный раствор охлаждали до 0 °С, добавляли IPA (3 мл) и перемешивали еще 30 мин. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления органических растворителей и разводили водой и CH_2Cl_2. Затем двухфазный раствор экстрагировали 20% изопропиловым спиртом в растворе CH_2Cl_2 (4 х 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 320

3-циклопропил-4-формил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид

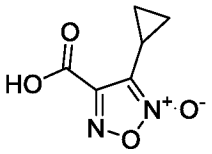


(*E*)-3-циклопропилакрилальдегид (1,0 г, 10 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (2,0 мл, 36 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Затем с помощью шприцевой помпы (0,325 мл/мин) по каплям добавляли водный раствор нитрита натрия (2,2 мл, 1,2 М) и перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Затем охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После полного израсходования исходного материала реакционную смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (4 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Очистка хроматографией на

силикагеле (0–60% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 321

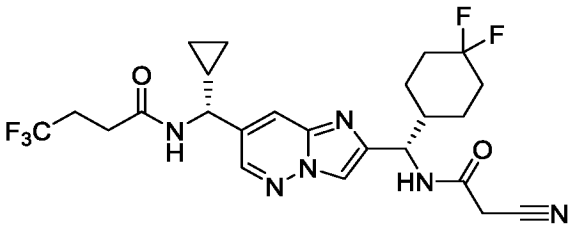
4-карбокси-3-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 319 с использованием 3-циклопропил-4-формил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (промежуточное соединение 320) вместо 4-формил-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида.

Промежуточное соединение 322

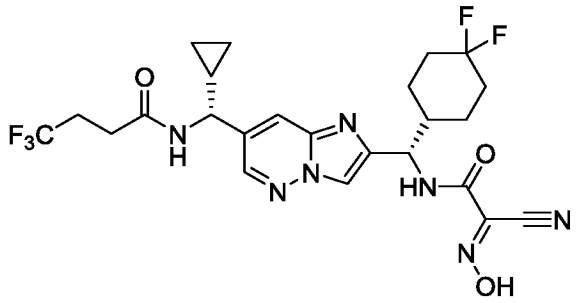
N-((*R*)-(2-((*S*)-(2-цианоацетамидо)(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 2-цианоуксусной кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 323

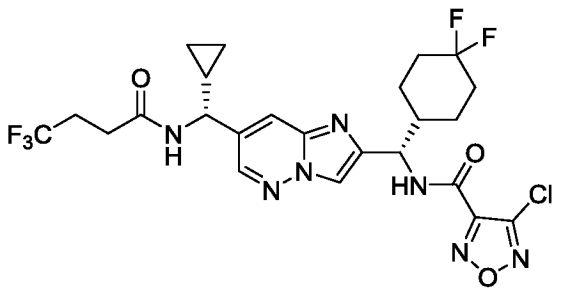
(*E*)-2-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-*N*-гидрокси-2-оксоацетимидол цианид



Раствор N-((R)-(2-((S)-(2-цианоацетамидо)(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (280 мг, 0,53 ммоль, промежуточное соединение 322) в MeCN (2,7 мл) загружали концентрированной HCl (0,44 мл, 5,3 ммоль). К перемешиваемой реакционной смеси при комнатной температуре по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (80 мг, 1,2 ммоль) в воде (0,17 мл) и перемешивали до полного расходования исходного вещества (около 8 ч). Затем реакционную смесь разводили водой и переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 324

4-хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

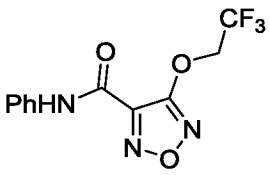


4-амино-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

(165 мг, 0,29 ммоль, пример 370) растворяли в MeCN (1,3 мл), AcOH (1,3 мл) и концентрировали HCl (0,73 мл). Добавляли LiCl (37 мг, 0,87 ммоль) и смесь охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (30 мг, 0,43 ммоль) в воде (62 мкл) при 0 °C. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и водой (15 мл) и переносили в делительную воронку. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 325

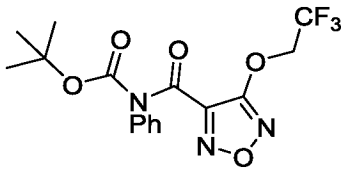
N-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Процедура, адаптирована из литературы (*Org. Lett.* 2018, 20, 7, 2024-2027). В круглодонную колбу загружали NaH (60 масс.% суспензии в минеральном масле, 1,0 г, 27 ммоль) и THF (60 мл). К суспензии NaH при комнатной температуре по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтанол (1,3 г, 13,4 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (2,0 г, 8,9 ммоль) в виде твердого вещества и смесь нагревали при 50 °C в течение 1,25 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили 1 H водным раствором HCl. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0–17% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 326

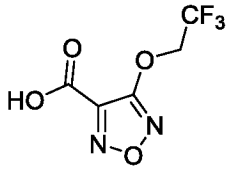
трет-бутилфенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамат



Boc-ангидрид (480 мг, 2,2 ммоль) и DMAP (21 мг, 0,17 ммоль) последовательно добавляли к раствору *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (500 мг, 1,7 ммоль, промежуточное соединение 325) в CH_2Cl_2 (8,7 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. После полного расходования исходного материала реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и переносили в делительную воронку. Двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 327

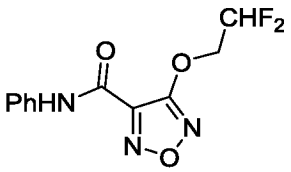
4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Раствор LiOH (230 мг, 9,6 ммоль) в воде (4,8 мл) по каплям добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (670 мг, 1,7 ммоль, промежуточное соединение 326) в THF (6,4 мл) и полученную смесь нагревали до 35 °C. Через 1,5 ч реакционную смесь подкисляли до pH 1 с помощью 1 H водного раствора HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и отбрасывали. Новый водный слой медленно повторно подкисляли до pH 1 с помощью 6 N водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Новые объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гигроскопичного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение разводили в MeCN и воде, замораживали и лиофилизировали досуха с получением белого порошка.

Промежуточное соединение 328

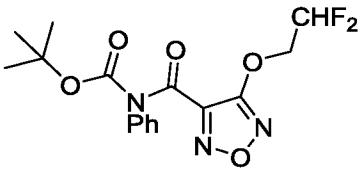
4-(2,2-дифторэтокси)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием 2,2-дифторэтанола вместо 2,2,2-трифторэтанола.

Промежуточное соединение 329

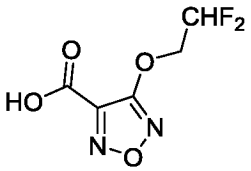
Трет-бутил (4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 326 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида(промежуточное соединение 328) вместо *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 330

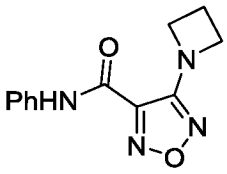
4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 327 с использованием *трет*-бутил (4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 329) вместо *трет*-бутил фенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамата.

Промежуточное соединение 331

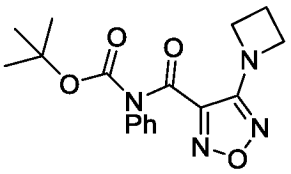
4-(азетидин-1-ил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием азетидина вместо 2,2,2-трифторэтанола.

Промежуточное соединение 332

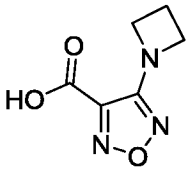
трет-бутил(4-азетидин-1-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 326 с использованием 4-(азетидин-1-ил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида(промежуточное соединение 331) вместо *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 333

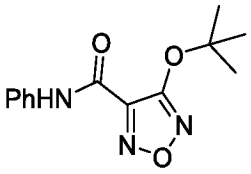
4-(азетидин-1-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 327 с использованием *трет*-бутил (4-(азетидин-1-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 332) вместо *трет*-бутил фенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамата.

Промежуточное соединение 334

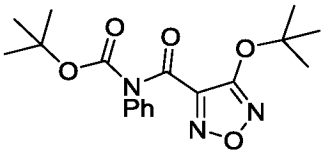
4-(*трет*-бутокси)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием *трет*-бутанола вместо 2,2,2-трифторэтанола.

Промежуточное соединение 335

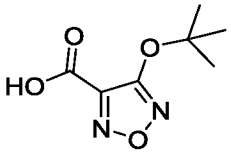
Трет-бутил (4-(*трет*-бутокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 326 с использованием 4-(*трет*-бутокси)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 334) вместо *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 336

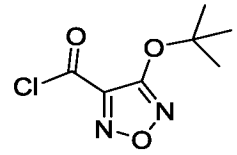
4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 327 с использованием *трет*-бутил (4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 335) вместо *трет*-бутил фенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамата.

Промежуточное соединение 337

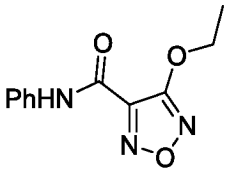
4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид



4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,27 ммоль, промежуточное соединение 336) растворяли в тионилхлориде (1,3 мл) и нагревали до 80 °C в течение 1,5 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали и использовали в неочищенном виде без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 338

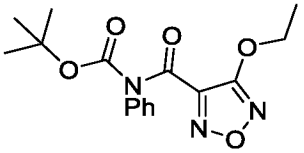
4-этокси-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием этанола вместо 2,2,2-трифторэтанола.

Промежуточное соединение 339

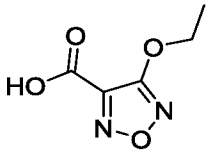
Трет-бутил (4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 326 с использованием 4-этокси-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида(промежуточное соединение 338) вместо *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 340

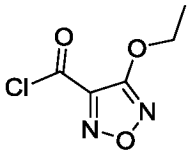
4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 327 с использованием *трет*-бутил (4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 339) вместо *трет*-бутил фенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамата.

Промежуточное соединение 341

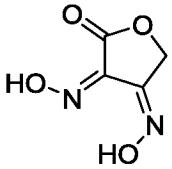
4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 337 с использованием 4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 340) вместо 4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 342

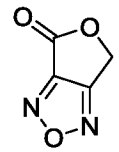
3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона с помощью известной процедуры, как описано в Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-2*H*-4,6-dihydrofuro[3,4-*d*]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-*c*]furazan Systems. *Synthesis*. **1979**, *12*, 977.

Промежуточное соединение 343

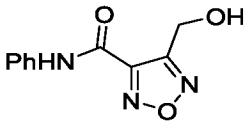
4*H*,6*H*-фуро[3,4-c][1,2,5]оксадиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она (промежуточное соединение 342) с помощью известной процедуры, как описано в Pollet, P.; Gelin, S. Tetronic Acids and Derivatives; Part VI. A Convenient Synthesis of New 4-Oxo-2-phenyl-*2H*-4,6-dihydrofuro[3,4-*d*]triazole and 4-Oxo-4,6-dihydrofuro[3,4-*c*]furazan Systems. *Synthesis*. **1979**, *12*, 977.

Промежуточное соединение 344

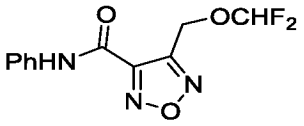
4-(гидроксиметил)-N-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



4*H*,6*H*-Фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-он (500 мг, 4,0 ммоль, промежуточное соединение 343) растворяли в DMF (2,5 мл) и дополнительно разводили EtOH (20 мл). Добавляли по каплям раствор анилина (0,40 мл, 4,4 ммоль) в EtOH (1,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до 50 °C в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и повторно растворяли в EtOAc (5 мл. Добавляли воду (20 мл) и двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны).

Промежуточное соединение 345

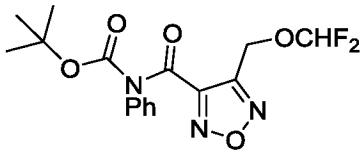
4-((дифторметокси)метил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



В инертной атмосфере 4-(гидроксиметил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (640 мг, 2,9 ммоль, промежуточное соединение 344) растворяли в MeCN (6,3 мл) и добавляли CuI (110 мг, 2,9 ммоль). Раствор нагревали до 50 °C с последующим добавлением по каплям 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (0,45 мл, 4,4 ммоль) в MeCN (2,2 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в EtOAc, фильтровали через диатомовую землю (Celite®) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 346

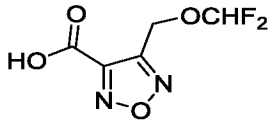
трет-бутил(4-((дифторметокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 326 с использованием 4-((дифторметокси)метил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида(промежуточное соединение 345) вместо *N*-фенил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 347

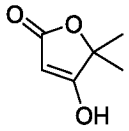
4-((дифторметокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 327 с использованием *трет*-бутил (4-((дифторметокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 346) вместо *трет*-бутил фенил(4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)карбамата.

Промежуточное соединение 348

4-гидрокси-5,5-диметилфуран-2(5*H*)-он

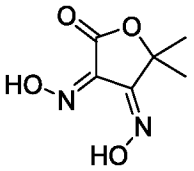


Этилацетат (5,0 мл, 51 ммоль) и метил-2-гидроксиизобутират (7,1 мл, 61 ммоль) растворяли в THF (88 мл). Добавляли *t*-BuOK (12,6 г, 123 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и разводили Et_2O (50 мл) и 1 М водным раствором NaOH. Слои разделяли и водный слой промывали Et_2O и отбрасывали. Водный слой подкисляли до pH 1 с помощью 3 N водного раствора HCl и экстрагировали смесью 5:1 $CHCl_3$:IPA (6 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 349

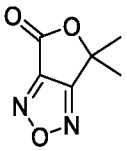
3,4-бис(гидроксиимино)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3*H*)-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 342 с использованием 4-гидрокси-5,5-диметилфуран-2(5*H*)-она (промежуточное соединение 348) вместо фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона.

Промежуточное соединение 350

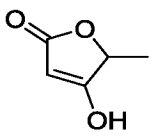
6,6-диметил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 343 с использованием 3,4-бис(гидроксиимино)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3*H*)-она (промежуточное соединение 349) вместо 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она.

Промежуточное соединение 351

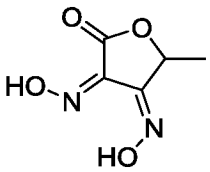
4-гидрокси-5-метилфуран-2(5*H*)-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 348 с использованием метил ацетата вместо этил ацетата и метил 2-гидроксипропаноата вместо метил-2-гидроксиизобутурата.

Промежуточное соединение 352

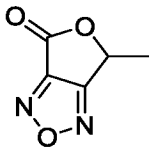
3,4-бис(гидроксиимино)-5-метилдигидрофуран-2(3*H*)-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 342 с использованием 4-гидрокси-5-метилфуран-2(5*H*)-она (промежуточное соединение 351) вместо фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона.

Промежуточное соединение 353

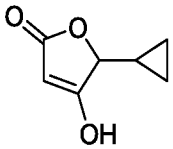
6-метил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-c][1,2,5]оксадиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 343 с использованием 3,4-бис(гидроксиимино)-5-метилдигидрофуран-2(3*H*)-она (промежуточное соединение 352) вместо 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она.

Промежуточное соединение 354

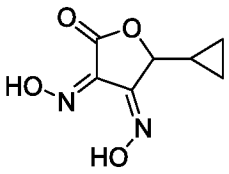
5-циклопропил-4-гидроксифуран-2(5*H*)-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 351 с использованием метил 2-циклопропил-2-гидроксиацетата вместо метил 2-гидроксипропаноата.

Промежуточное соединение 355

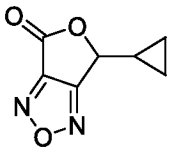
5-циклопропил-3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 342 с использованием 5-циклопропил-4-гидроксифуран-2(5*H*)-она (промежуточное соединение 354) вместо фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона.

Промежуточное соединение 356

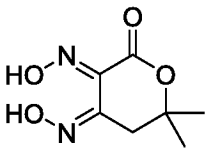
6-циклопропил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 343 с использованием 5-циклопропил-3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она (промежуточное соединение 355) вместо 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она.

Промежуточное соединение 357

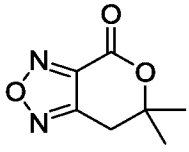
3,4-бис(гидроксиимино)-6,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-2-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 342 с использованием 6,6-диметилдигидро-2*H*-пиран-2,4(3*H*)-диона вместо фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона.

Промежуточное соединение 358

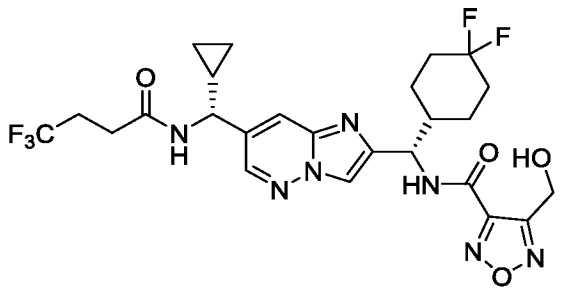
6,6-диметил-6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 343 с использованием 3,4-бис(гидроксиимино)-6,6-диметилтетрагидро-*2H*-пиран-2-она (промежуточное соединение 357) вместо 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(*3H*)-она.

Промежуточное соединение 359

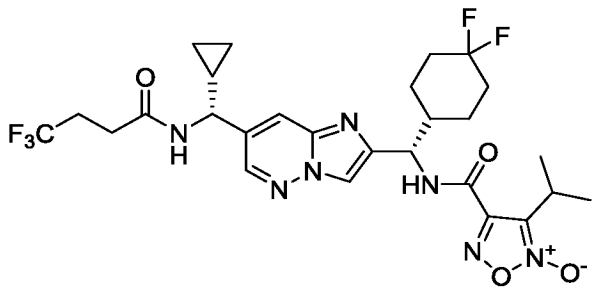
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(гидроксиметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51) растворяли в DCM (0,87 мл). 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-он (32 мг, 0,25 ммоль, промежуточное соединение 343) медленно добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После этого реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 µм, 50 x 100 мм, 10–100 ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде тонкой пленки.

Промежуточное соединение 360

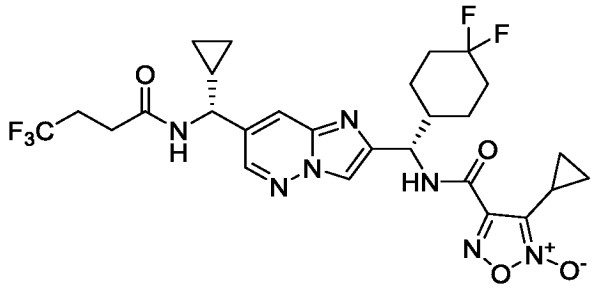
4-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамоил)-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-карбокси-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (промежуточное соединение 319) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 361

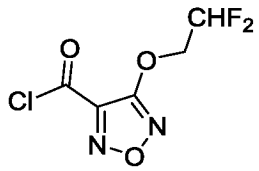
3-циклопропил-4-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-карбокси-3-циклопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (промежуточное соединение 321) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 362

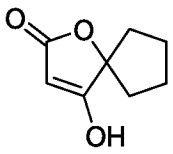
4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 337 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 330) вместо 4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 363

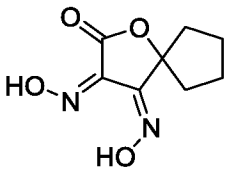
4-гидрокси-1-оксаспиро[4,4]нон-3-ен-2-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 351 с использованием метил 1-гидроксициклопентан-1-карбоксилата вместо метил 2-гидроксипропаноата.

Промежуточное соединение 364

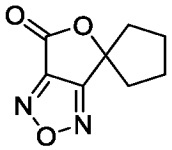
3,4-бис(гидроксиимино)-1-оксаспиро[4,4]нонан-2-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 342 с использованием 4-гидрокси-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-2-она (промежуточное соединение 363) вместо фуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона.

Промежуточное соединение 365

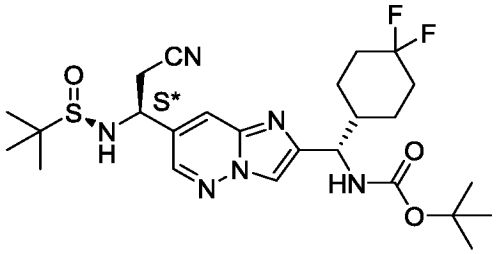
6'*H*-спиро[циклопентан-1,4'-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол]-6'-он



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 343 с использованием 5- 4-гидрокси-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-2-она (промежуточное соединение 364) вместо 3,4-бис(гидроксиимино)дигидрофуран-2(3*H*)-она.

Промежуточное соединение 366

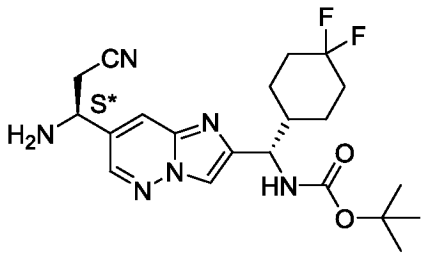
трет-бутил((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Содержимое колбы, загруженной *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбаматом (360 мг, 0,67 ммоль, промежуточное соединение 429) растворяли в THF (9,5 мл). Добавляли феноксид тетрабутиламмония (980 мг, 2,3 ммоль) и раствор охлаждали до –78 °C. Добавляли по каплям 2-триметилсилилацетонитрил (8,2 мл, 8,6 ммоль) и перемешивали в течение 0,75 ч. Реакцию гасили холодной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 367

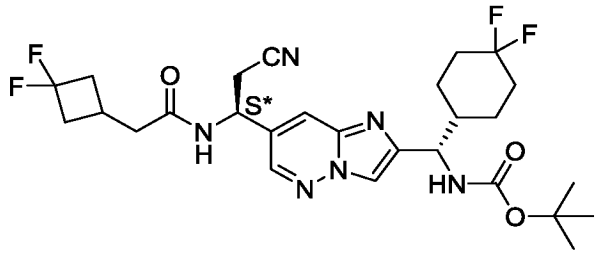
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 366) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 368

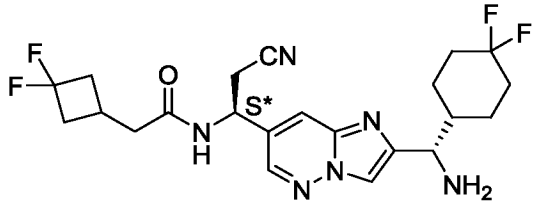
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 367) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 369

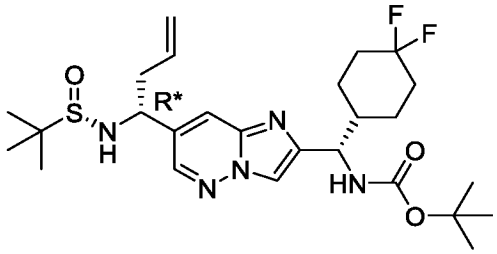
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 368) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 370

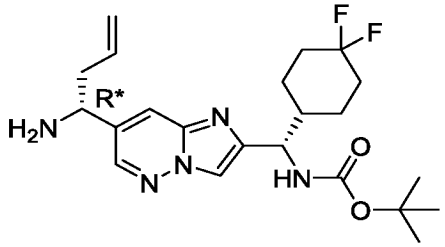
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



К раствору *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (1,5 г, 3,0 ммоль, промежуточное соединение 47) в THF (7,5 мл), добавляли индий (520 мг, 4,5 ммоль). Затем по каплям добавляли аллилбромид (0,39 мл, 4,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой и EtOAc. Полученную эмульсию фильтровали через Celite® и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (30–100% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 371

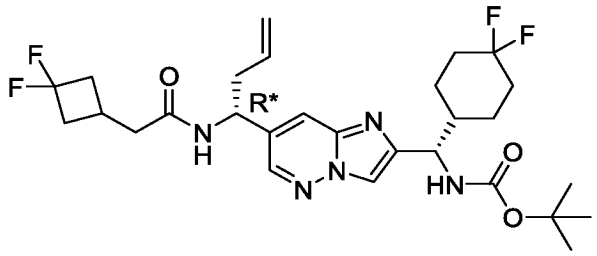
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-аминобут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 370) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 372

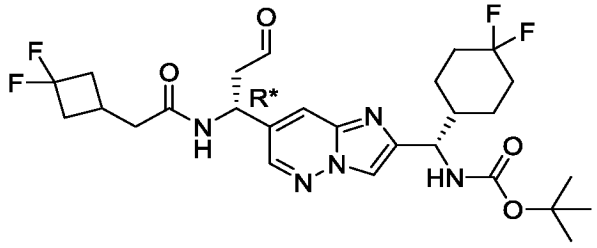
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)бут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 439 с использованием трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-аминобут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 371) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида.

Промежуточное соединение 373

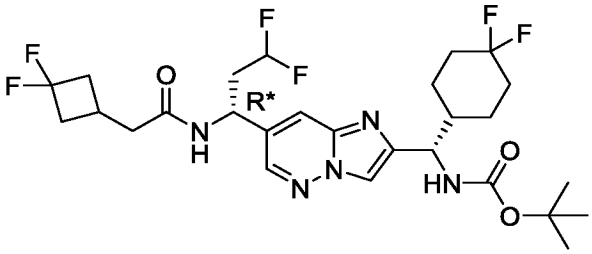
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-3-оксопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 46 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)бут-3-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 372) вместо *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 374

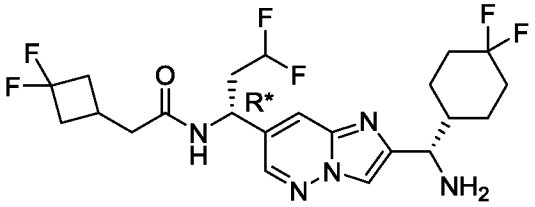
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-3,3-дифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



К раствору триэтиламин тригидрофторида (0,19 мл, 1,1 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли Xtalfluor-E® (190 мг, 0,85 ммоль), а затем *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-3-оксопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (320 мг, 0,56 ммоль, промежуточное соединение 373). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2,6 ч, после чего реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Двухфазную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep OBD, 5 μM C18, 10–100% ацетонитрила / воды (с 20 мкМ NH_4OH) с последующей лиофилизацией давала указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 375

N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-3,3-дифторпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

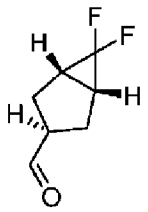


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-3,3-дифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 374) вместо *трет*-

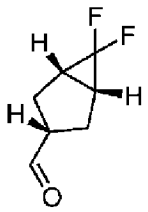
бутил((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 376

(1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-карбальдегид и (1*R*,3*r*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-карбальдегид



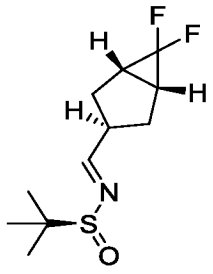
и



К раствору метил (1*R*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3,4 г, 19 ммоль) в DCM (60 мл) при –78 °C добавляли DIBAL-H (29 мл, 29 ммоль, 1 M раствор в толуоле) по каплям и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени реакцию гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли (100 мл). Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл x 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали для удаления CH_2Cl_2 с получением неочищенной смеси указанных в заголовке соединений в виде раствора в толуоле, которую использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 377

(*S*)-*N*-((*E*)-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид

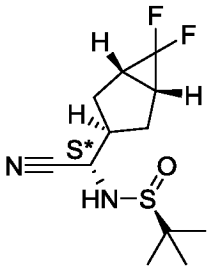


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 47 с использованием (1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифтор бицикло[3.1.0]гексан-3-карбальдегид и (1*R*,3*r*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-карбальдегида (промежуточное соединение 376) вместо (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-

формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата. Указанное в заголовке соединение очищали хроматографией на силикагеле (5–20% EtOAc / петролейного эфира).

Промежуточное соединение 378

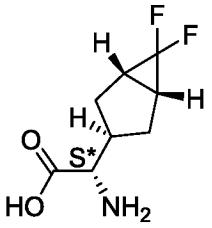
(*S*)-*N*-((*S**)-циано((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 279 с использованием (*S*)-*N*-((*E*)-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 377) вместо (*S*,*E*)-2-метил-*N*-(2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этилиден) пропан-2-сульфинамида.

Промежуточное соединение 379

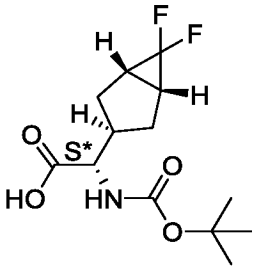
(*S**)-2-амино-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 280 с использованием (*S*)-*N*-((*S**)-циано((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 378) вместо (*S*)-*N*-((*R*)-1-циано-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Промежуточное соединение 380

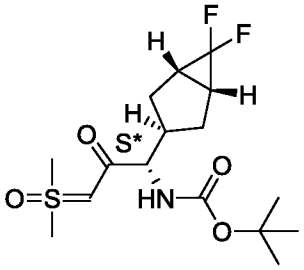
(*S**)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 281 с использованием (*S**)-2-амино-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 379) вместо *O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина.

Промежуточное соединение 381

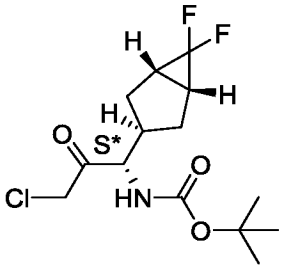
трет-бутил ((*S**)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-3-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанеилиден)-2-оксопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 282 с использованием (*S**)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 380) вместо *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (66–100% EtOAc / петролейный эфир), с последующей СФХ (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 μM, 250 x 30 мм, подвижная фаза: 45% (0,1% (25% водный NH_4OH) в EtOH), 55% CO_2) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 382

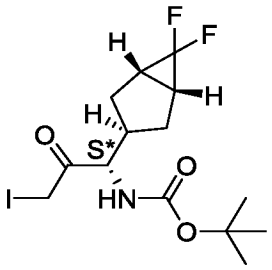
трет-бутил((*S**)-3-хлор-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-2-оксопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 253 с использованием *трет*-бутил ((*S**)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанеилиден)-2-оксопропил)карбамата (промежуточное соединение 381) вместо (*S*)-(4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанеилиден)-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окса)бутан-2-ил)карбамата.

Промежуточное соединение 383

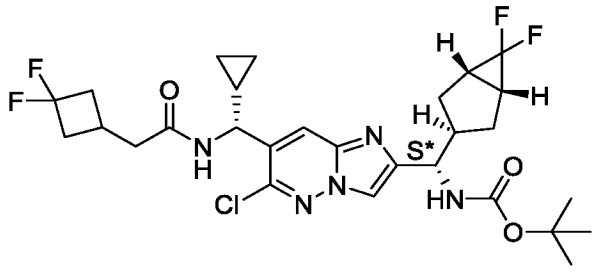
трет-бутил((*S**)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-3-йодо-2-оксопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 254 с использованием *трет*-бутил ((*S**)-3-хлор-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксопропил)карбамата (промежуточное соединение 382) вместо *трет*-бутил (*S*)-(4-хлор-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата.

Промежуточное соединение 384

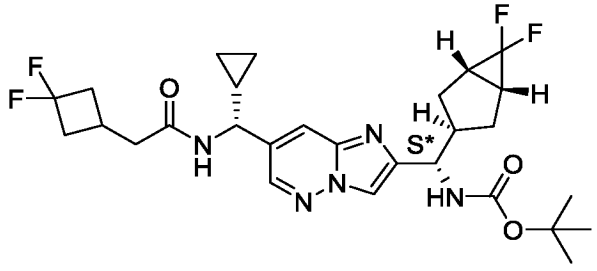
трет-бутил((*S**)-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 260 с использованием *трет*-бутил ((*S**)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-йодо-2-оксопропил)карбамата (промежуточное соединение 383) вместо *трет*-бутил (*S*)-(4-йодо-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата.

Промежуточное соединение 385

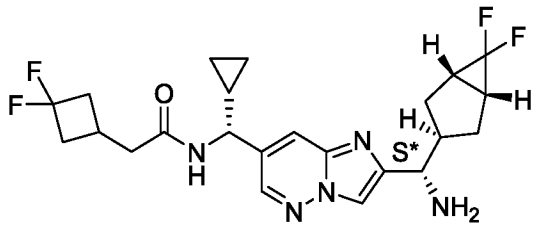
трет-бутил((*S**)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 261 с использованием *трет*-бутил ((*S**)-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 384) вместо *трет*-бутил ((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамата.

Промежуточное соединение 386

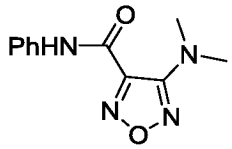
N-((*R*)-(2-((*S**)-амино((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3,1,0]гексан-3-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S**)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 385) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 387

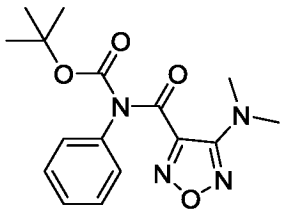
4-(диметиламино)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Смесь 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (500 мг, 2,24 ммоль), гидрохлорида диметиламина (0,91 г, 11,2 ммоль) и DIPEA (3,9 мл, 22,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. После этого смесь концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (0–17% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 388

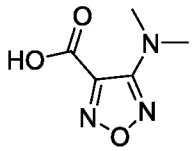
трет-бутил (4-(диметиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Смесь Boc-ангидрида (0,56 г, 2,6 ммоль), 4-(диметиламино)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (0,4 г, 1,7 ммоль, промежуточное соединение 387), DMAP (21 мг, 0,17 ммоль) и DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 389

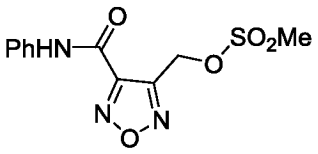
4-(диметиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Смесь *трет*-бутил-(4-(диметиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (0,1 г, 0,3 ммоль, промежуточное соединение 388) и LiOH•H2O (15 мг, 0,36 ммоль) в THF / воде (1 : 1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). pH водной фазы доводили до pH = 3 добавлением насыщенного водного раствора $KHSO_4$ с последующей экстракцией EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток растирали со смесью н-гексан / DCM (50 : 1, 51 мл) при 30 °C в течение 30 мин, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали н-гексаном (5 мл) с последующей сушкой в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 390

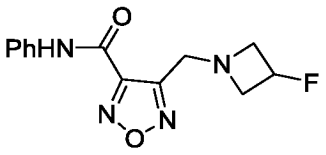
(4-(фенилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил метансульфонат



4-(гидроксиметил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (0,77 г, 3,5 ммоль, промежуточное соединение 344) добавляли к смеси TEA (1,7 мл, 12 ммоль) в DCM (25 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и затем по каплям добавляли MsCl (0,48 г, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (60 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 391

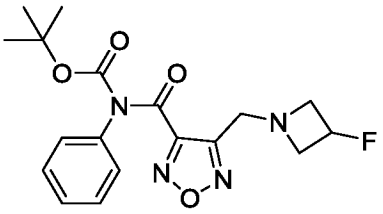
4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К раствору (4-(фенилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метилметансульфоната (0,50 г, 1,7 ммоль, промежуточное соединение 390) в DCE (10 мл) добавляли 3-фторазетидин гидрохлорид (225 мг, 2,02 ммоль), затем DIPEA (0,83 мл, 5,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. После этого смесь разводили DCM (50 мл) и гасили водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2 x 20 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–5% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 392

трет-бутил(4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-

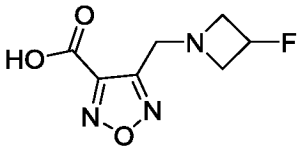


карбонил)(фенил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 388 с использованием 4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 391) вместо 4-(диметиламино)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 393

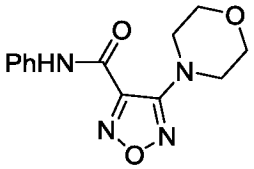
4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Смесь *трет*-бутил-(4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (150 мг, 0,40 ммоль, промежуточное соединение 392) и $LiOH•H_2O$ (25 мг, 0,60 ммоль) в смеси THF / воде (1 : 1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь разводили водой (40 мл) и экстрагировали MTBE (2 x 20 мл). pH водной фазы доводили до pH = 3 добавлением насыщенного водного раствора $KHSO_4$, а затем лиофилизацией удаляли растворитель. Остаток экстрагировали THF (3 x 30 мл), концентрировали досуха, промывали с помощью DCM (2 x 20 мл) и снова лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Промежуточное соединение 394

4-морфолино-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

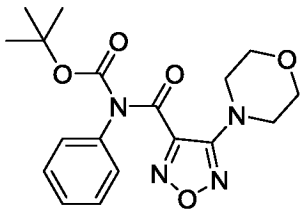


Смесь 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (1,0 г, 4,5 ммоль) и морфолина (4 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь

выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 395

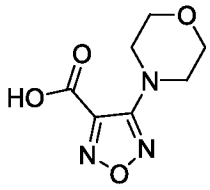
Трет-бутил (4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 388 с использованием 4-морфолино-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 394) вместо 4-(диметиламино)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида.

Промежуточное соединение 396

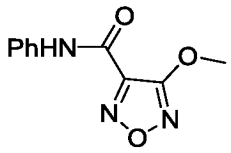
4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 393 с использованием *трет*-бутил (4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (промежуточное соединение 395) вместо *трет*-бутил (4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата.

Промежуточное соединение 397

4-метокси-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

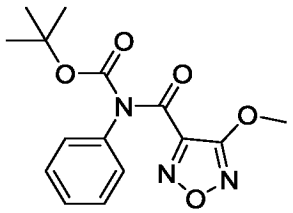


4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (6,00 г, 26,8 ммоль) добавляли к смеси NaOMe (5,80 г, 107 ммоль) в MeOH (200 мл) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. После этого смесь концентрировали досуха и остаток распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (150 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (150 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 398

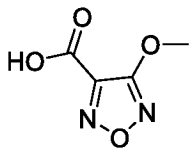
Трет-бутил (4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 388 с использованием 4-метокси-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 397) вместо 4-(диметиламино)-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 399

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

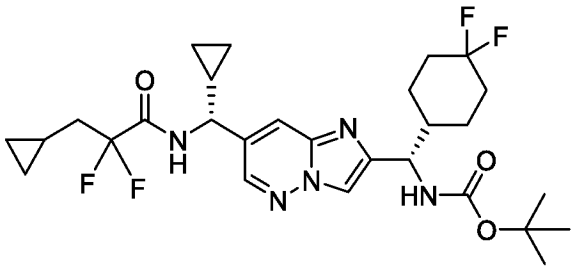


Смесь *трет*-бутил-(4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (5,52 г, 17,3 ммоль, промежуточное соединение 398) и $LiOH•H_2O$ (1,09 г, 26,0 ммоль) в THF / воде (1 : 1, 55 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали MTBE (2 x 100 мл). pH водной фазы доводили до pH = 3 добавлением насыщенного водного раствора $KHSO_4$ и затем экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 400

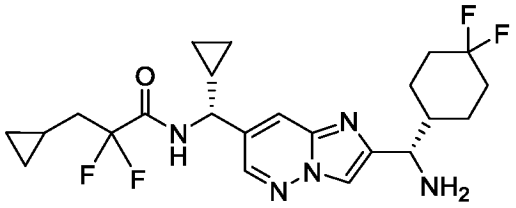
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



К раствору 3-циклопропил-2,2-дифторпропановой кислоты (88 мг, 0,59 ммоль), *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (150 мг, 0,34 ммоль, промежуточное соединение 49), EDCI (130 мг, 0,69 ммоль) и HOBt (61 мг, 0,45 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток распределяли между DCM (50 мл) и водой (30 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2 x 20 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 401

N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамид

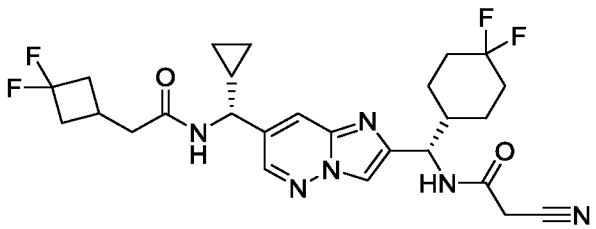


Раствор HCl в 1,4-диоксан (2,15 мл, 8,59 ммоль, 4 M) добавляли к а 0 °C раствор *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-циклопропил-2,2-

дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (195 мг, 0,340 ммоль, промежуточное соединение 400) в 1,4-диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали досуха. Остаток разводили водой (5 мл) и pH доводили до pH = 7 добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 402

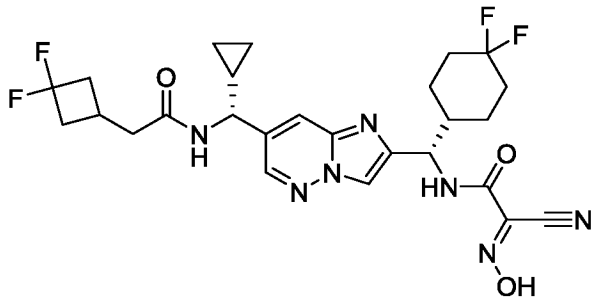
2-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 322 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида гидрохлорида и 2-цианоуксусной кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 ч вместо комнатной температуры в течение ночи и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 403

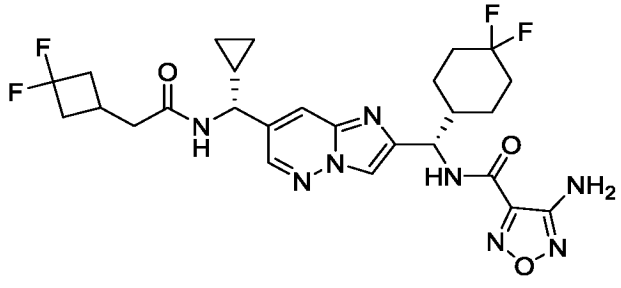
(*E*)-2-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-*N*-гидрокси-2-оксоацетимидол цианид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 323 с использованием 2-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)ацетамида (промежуточное соединение 402) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-(2-цианоацетамидо)(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч вместо 8 ч, и указанное в заголовке соединение получали неочищенным, без какой-либо дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 404

4-амино-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

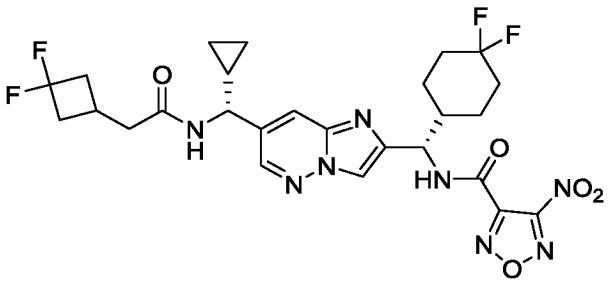


К смеси (*E*)-2-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-*N*-гидрокси-2-оксоацетимидол цианида (500 мг, 0,360 ммоль, промежуточное соединение 403) в THF (6 мл) добавляли гидроксиламин (117 мг, 1,77 ммоль, 50% раствор в воде), и полученную смесь перемешивали при 50 °C

в течение 16 ч. Затем добавляли Et_3N (2 мл, 14,4 ммоль) и смесь перемешивали при 120 °C в микроволновой печи в течение 2 ч. После этого смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 405

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-нитро-1,2,5-оксадиазол-3-

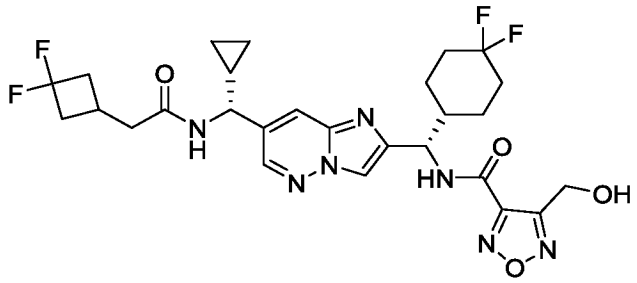


карбоксамид

В колбу, содержащую H_2SO_4 (1 мл) при 0 °C добавляли H_2O_2 (1 мл, 30% в воде), затем $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (57 мг, 0,17 ммоль) и 4-амино-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 404). Полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 ч, затем разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 406

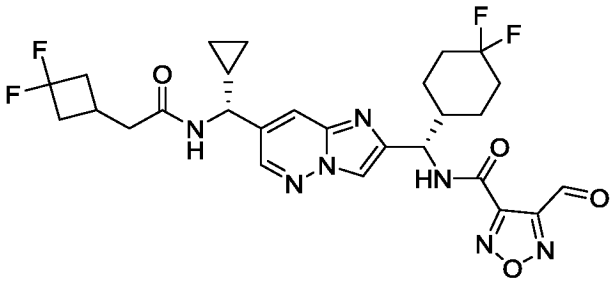
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(гидроксиметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (250 мг, 0,54 ммоль, промежуточное соединение 171) добавляли к смеси 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она (108 мг, 0,86 ммоль, промежуточное соединение 343) и TBD (22 мг, 0,16 ммоль) в THF (8 мл), и полученную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи. После этого смесь концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150×30 мм, 5 мкм, от 42 до 72% ACN / вода (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 407

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-формил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

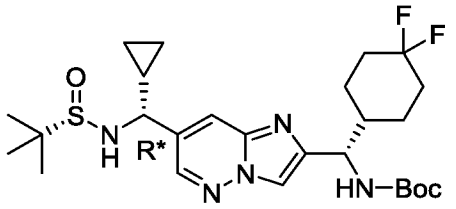


DMP (204 мг, 0,48 ммоль) добавляли в раствор *N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(гидроксиметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (143 мг, 0,24 ммоль, промежуточное соединение 406) в DCM (5 мл) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над

безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–2% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 408

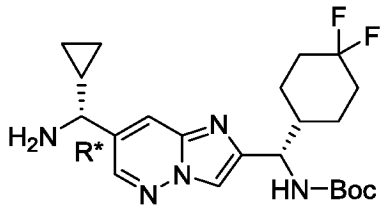
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48, но для этого промежуточного соединения не была назначена абсолютная стереохимия.

Промежуточное соединение 409

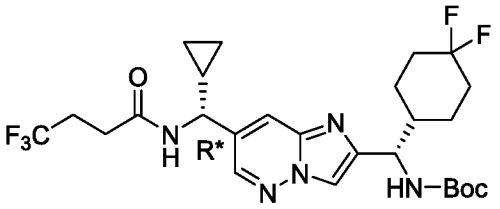
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 408) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 410

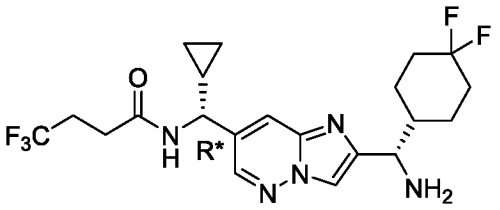
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 409) вместо *трет-бутил* ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата.

Промежуточное соединение 411

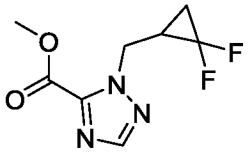
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 410) вместо *трет*-бутил((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 412

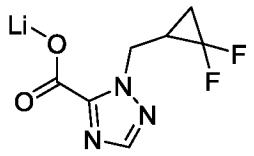
Метил 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 161 с использованием (2,2-дифторциклопропил)метанола вместо циклопропанола для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 413

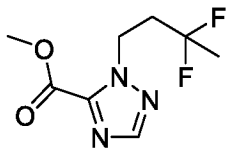
Литий 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



К смеси метил 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (70 мг, 0,32 ммоль, промежуточное соединение 412) в THF (1,1 мл) при 0 °C по каплям добавляли 1 M водный LiOH (0,35 мл, 0,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 414

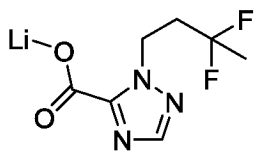
Метил 1-(3,3-дифторбутил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 161, используя 3,3-дифторбутан-1-ол вместо циклопропанола для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 415

Литий 1-(3,3-дифторбутил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

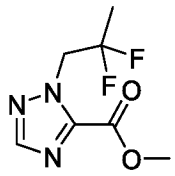


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 413 с использованием метил 1-(3,3-дифторбутил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-

карбоксилата (промежуточное соединение 414) вместо метил 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 416

Метил 1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 161 с использованием 2,2-дифторпропанола вместо циклопропанола для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 417

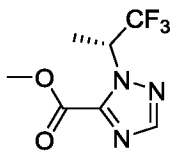
Литий 1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 413 с использованием метил 1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 416) вместо метил 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 418

Метил (*R*)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

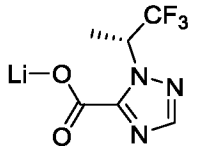


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 161 с использованием (*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ола вместо

циклопропанола для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 419

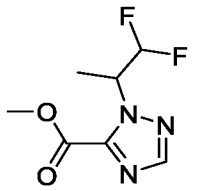
Литий (*R*)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 413 с использованием метил (*R*)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 418) вместо метил 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 420

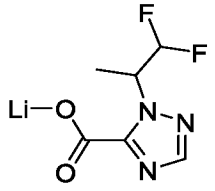
Метил 1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 161 с использованием 1,1-дифторпропан-2-ола вместо циклопропанола для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 421

Литий 1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

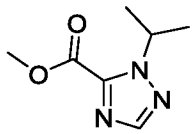


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 413, используя метил 1- (1,1-дифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение 420) вместо метил -1-(2,2-

дифторциклопропил) метил)-1*H* -1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 422

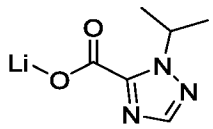
Метил 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Во флакон для микроволновой печи добавляли метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (0,50 г, 3,9 ммоль), пропан-2-ол (0,47 г, 7,9 ммоль), трициклогексилфосфин (1,2 г, 4,3 ммоль) и THF (8 мл). Затем добавляли ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (1,4 г, 6,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 423

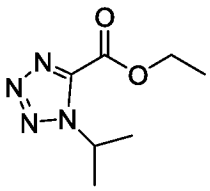
Литий 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



К смеси метил 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (200 мг, 1,182 ммоль, промежуточное соединение 422) в MeOH (5 мл) и воды (1 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (52 мг, 1,241 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 424

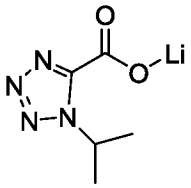
Этил 1-изопропил-1*H*-тетразол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 97 с использованием 2-йодопропана вместо 1-бром-2-(трифторметокси)этана и этил 1*H*-тетразол-5-карбоксилата вместо этил 1*H*-пиразол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 425

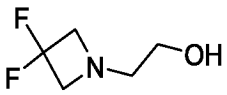
Литий 1-изопропил-1*H*-тетразол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 423 с использованием этил 1-изопропил-1*H*-тетразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 424) вместо метил 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 426

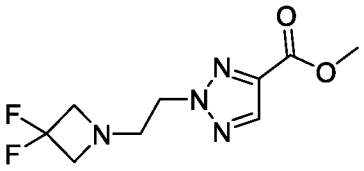
2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-ол



В колбу объемом 100 мл добавляли MeCN (50 мл), 3,3-дифторазетидин (5,00 г, 38,6 ммоль, соль HCl) и 2-бромэтанол (4,82 г, 38,6 ммоль). После этого к раствору добавляли K_2CO_3 (16,0 г, 116 ммоль) и оставляли перемешиваться при 80 °C на 16 ч. Реакционнную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 427

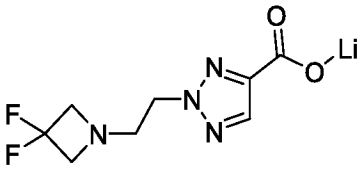
Метил 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 74, используя 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-ол (промежуточное соединение 426) вместо 3-бром-1,1,1-трифторпропана для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

Промежуточное соединение 428

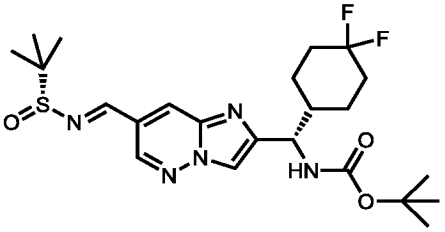
Литий 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 423 с использованием метил 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 427) вместо метил 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 429

трет-бутил ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

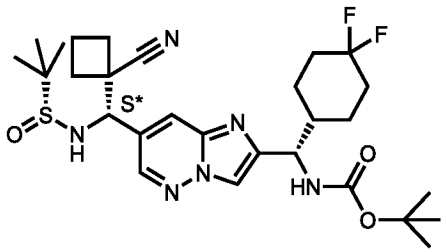


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (4,50 г, 11,4 ммоль, промежуточное соединение 46), (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,45 г, 12,0

ммоль), *n*-толуолсульфонат пиридиния (287 мг, 1,14 ммоль) в THF (38 мл), добавляли сульфат меди (II) (5,83 г, 36,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 16 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, разводили с помощью DCM (40 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (15–60% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 430

Трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

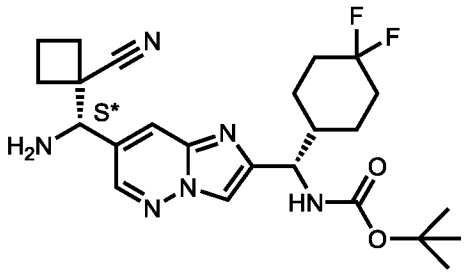


В высушенную в печи колбу, продуваемую N_2, добавляли циклобутанкарбонитрил (2,43 мл, 25,2 ммоль) и THF (83,6 мл). Колбу охлаждали (0 °C) и LiHMDS (26,0 мл, 26,9 ммоль, 1 М в THF) добавляли по каплям в течение 4 мин. Через еще 2 ч при 0 °C реакционную смесь обрабатывали раствором *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата (4,18 г, 8,40 ммоль, промежуточное соединение 429) в THF (30 мл), добавляя по каплям в течение 5 мин. После перемешивания при 0 °C в течение еще 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), оставляли нагреваться до комнатной температуры и разводили полунасыщенным солевым раствором (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10–70% ацетон / гексаны (содержащий 0,1% TEA)) с получением смеси диастереомеров. Диастереомеры разделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IC 5 мкм, 250 x 21 мм, подвижная фаза: 20% EtOH, 80% CO_2). Второй элюирующий диастереоизомер представляет собой приведенное выше указанное в заголовке соединение и его обозначают как *S** диастереомер: *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*R*)-

трет-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат. Первый элюирующий диастереомер, *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат, обозначают как the *R** диастереомер.

Промежуточное соединение 431

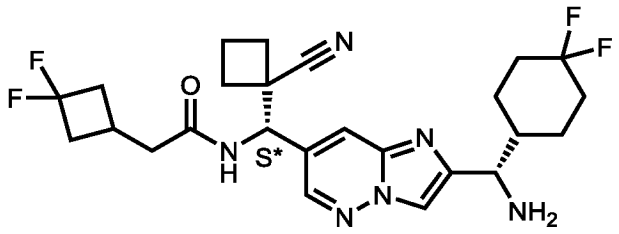
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-амино(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



В перемешанный раствор *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамат (1,53 г, 2,65 ммоль, промежуточное соединение 430) in EtOAc (26,5 мл) добавляли HCl (1,66 мл, 4 М в 1,4-диоксане). После перемешивания в течение 1,5 ч при комнатной температуре добавляли дополнительную порцию HCl (0,60 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Еще через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разводили гексаном (50 мл), водой (200 мл) и водным раствором HCl (5 мл, 0,05 М). Слои разделяли и органический слой экстрагировали водным раствором HCl (3 x 100 мл, 0,0005 М). Объединенные водные слои промывали гексаном (100 мл), доводили до pH ~11,5 с помощью 3 М водного раствора NaOH, разводили солевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневой пены, которую использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 432

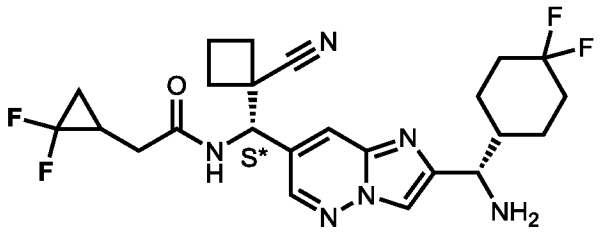
N-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



К перемешиваемому раствору 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты (475 мг, 3,16 ммоль) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (1,66 мл, 2,78 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (8,4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,867 мл, 5,06 ммоль). Спустя 5 мин добавляли *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-амино(1-цианоциклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамат (600 мг, 1,26 ммоль, промежуточное соединение 431) в виде раствора в DCM (6 мл). Через 16 ч реакционную смесь разводили водным HCl (40 мл, 0,05 М) и EtOAc (40 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 х 10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (50 мл), охлаждали (0 °C) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (25 мл). Через 2,5 ч при 0 °C реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в EtOAc (50 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO3 (50 мл) и доводили pH до ~11 с помощью водного 3 М NaOH. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 433

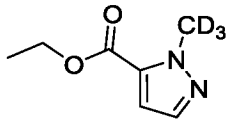
N-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклобутил)метил)-2-(2,2-дифторциклопропил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 432 с использованием 2-(2,2-дифторциклопропил)уксусной кислоты вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения как диастереомерной смеси в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 434

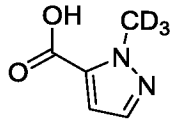
Этил 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 203 с использованием йодметана-d_3вместо бромэтана-d_5 для получения указанного в заголовке соединения, первой элюирующейся фракции в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 435

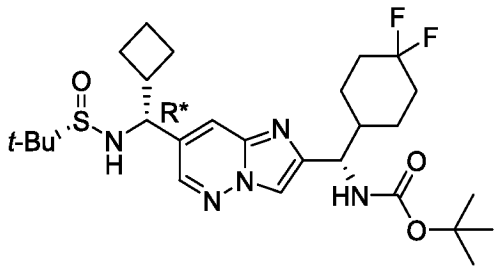
1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 76 с использованием этил 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 434) вместо метил 2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения как смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества.

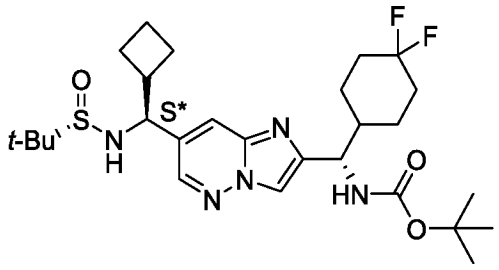
Промежуточное соединение 436

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Промежуточное соединение 437

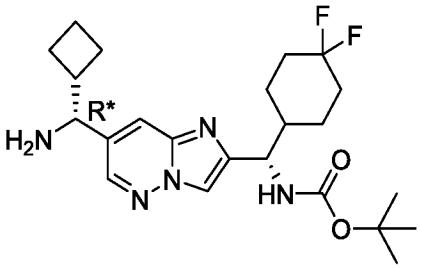
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием циклопропилмагнийбромида в 0,5 M THF вместо циклопропилмагнийбромида в 2-MeTHF и дополнительной очистки с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 30 : 70 MeOH:IPA с 0,2% *i*PrNH$_2$ / CO$_2$) для получения промежуточного соединения 436 в качестве первой элюирующейся фракции и промежуточного соединения 437 в качестве второй элюирующейся фракции.

Промежуточное соединение 438

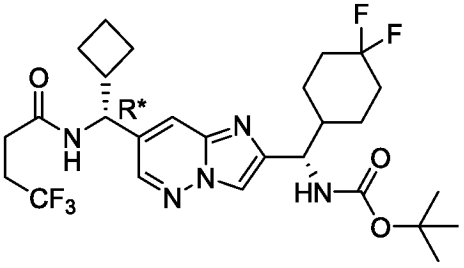
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 436) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 439

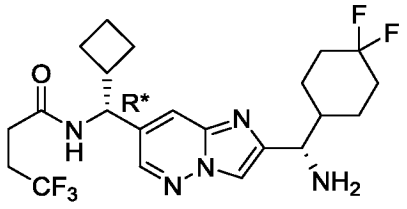
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 438) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 440

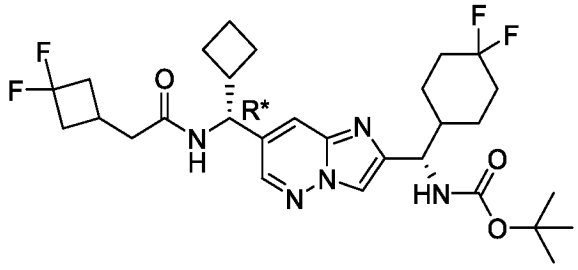
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *трет-бутил* ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамат (600 мг, 1,05 ммоль, промежуточное соединение 439), TFA (1,60 мл, 20,9 ммоль) и DCM (2 мл), затем перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь конденсировали и гасили путем осторожного добавления насыщенного водного $NaHCO_3$. Основную водную фазу разделяли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали 0,5 М водным раствором NaOH, а затем водную фазу промывали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% DCM / (10% (2 М NH_3 в MeOH) в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 441

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

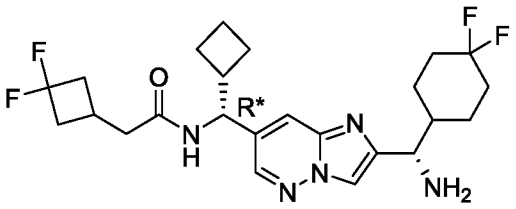


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 438) вместо *трет*-

бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата и использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–90% MeOH / DCM) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 442

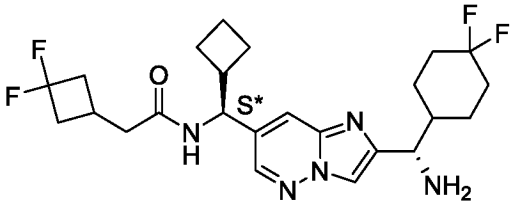
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



В раствор *трет-бутил* ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (250 мг, 0,43 ммоль, промежуточное соединение 441) в DCM (4 мл) по каплям добавляли HCl в 1,4-диоксане (1,25 мл, 4,0 М, 5,00 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) до pH 8~9. Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 443

N-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

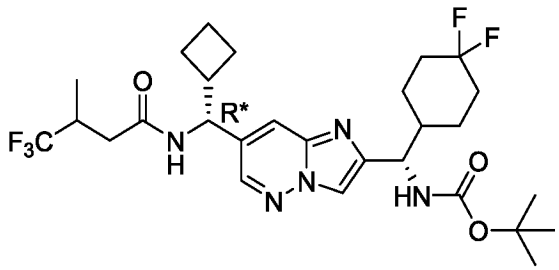


Указанное в заголовке соединение получали в 4-стадийной последовательности, описанной для синтеза промежуточного соединения 442 с использованием *трет-бутил*

((*S*)-(7-((*S**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 437) вместо *трет-бутил* ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 444

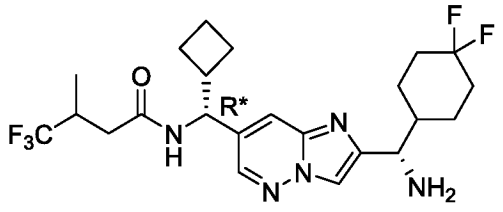
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 438) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты.

Промежуточное соединение 445

N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид

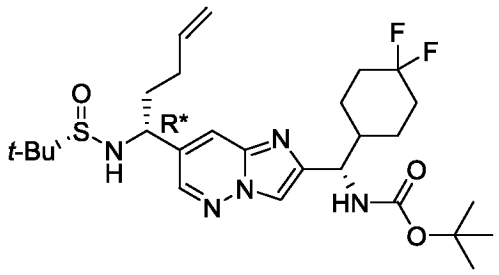


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 442 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифтор-

3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 444) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение 446

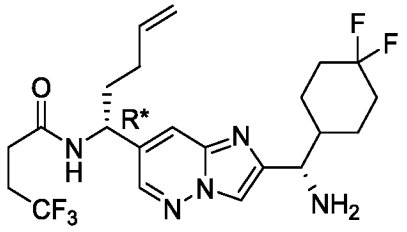
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пент-4-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием 0,5 М циклопропиметилмагния бромида в THF вместо циклопропилмагния бромида в 2-MeTHF для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 447

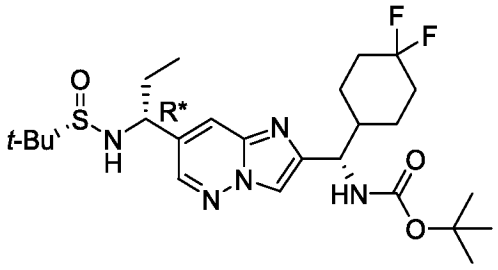
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пент-4-ен-1-ил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пент-4-ен-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 446) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутаномидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

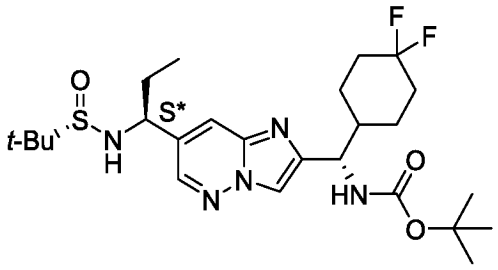
Промежуточное соединение 448

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Промежуточное соединение 449

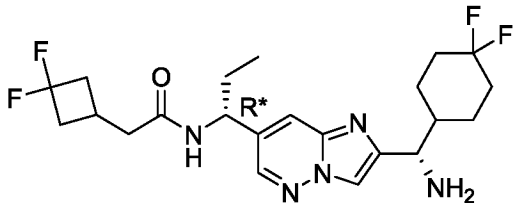
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием 3,0 М этилмагнийбромида в диэтиловом эфире вместо циклопропилмагнийбромида в 2-MeTHF и последующей очисткой СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 25 : 75 MeOH с 0,2% Et_3N / CO_2) для получения указанных в заголовке соединений, промежуточного соединения 448 в качестве первой элюирующейся фракции и промежуточного соединения 449 в качестве второй элюирующейся фракции.

Промежуточное соединение 450

N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

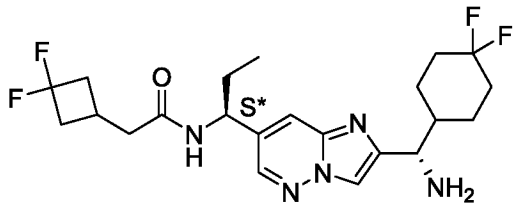


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-

бутилсульфинил)амино)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 448) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутаномидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 451

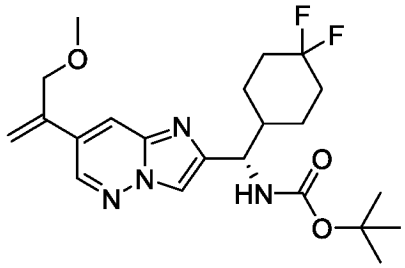
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 449) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутаномидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 452

трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(3-метоксипроп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамат

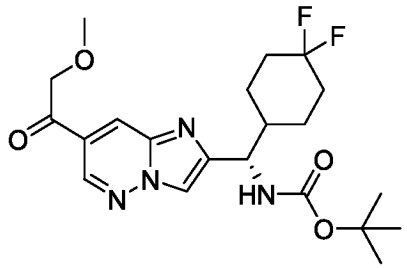


Во флакон для микроволновой печи помещали брусок для перемешивания, *трет*-бутил *N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат (520 мг, 1,3 ммоль, промежуточное соединение 21), 2-(3-метоксипроп-1-ен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (310 мг, 1,6 ммоль), трехосновный фосфат

калия (830 мг, 3,9 ммоль) и 1,4-диоксан / воду (5 : 1 об./об., 14,5 мл). Раствор барботировали с Ar в течение 5 мин, а затем добавляли RuPhos Pd G3 (29 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали для удаления 1,4-диоксана, затем распределяли между дополнительным количеством воды и этилацетатом. Слои разделяли и дважды экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат (с 10% MeOH)/гексанами) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 453

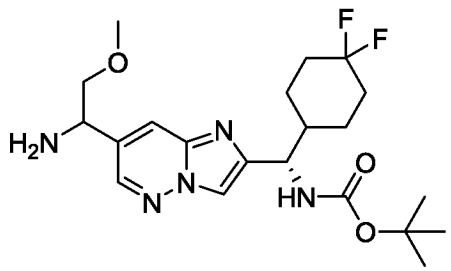
трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-метоксиацетил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 35 с использованием *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(3-метоксипроп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 452) вместо (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 454

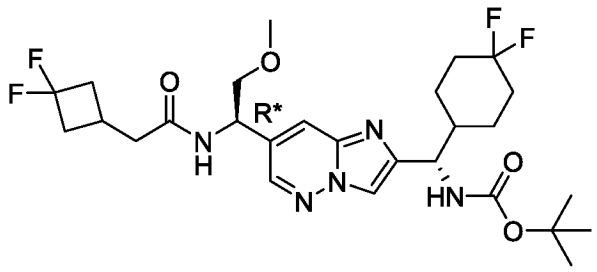
трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Во флакон с *трет*-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-метоксиацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбаматом (300,0 мг, 0,680 ммоль, промежуточное соединение 453) в MeOH (6,84 мл) и AcOH (39 мкл), добавляли NH_4OAc (1,06 г, 13,7 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в микроволновой печи в течение 5 мин. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (129 мг, 2,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 130 °C в течение 5 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1,0 N водным раствором NaOH. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и конденсировали с получением указанного в заголовке соединения.

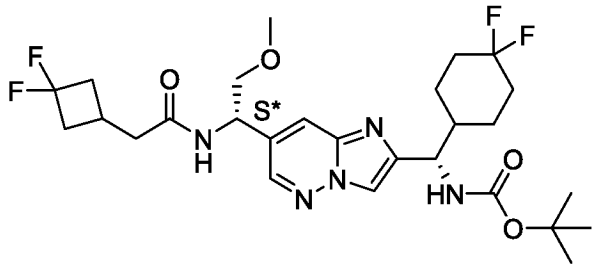
Промежуточное соединение 455

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Промежуточное соединение 456

трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

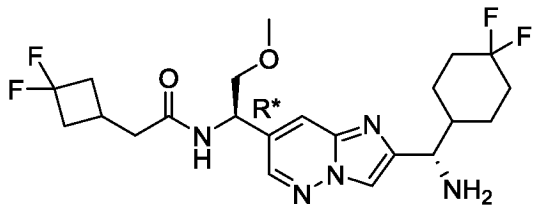


трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (350 мг, 0,8 ммоль, промежуточное соединение 454), TEA (330,0 мкл, 2,39 ммоль), 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты (155 мг, 1,03 ммоль), и DCM (15,8 мл) добавляли во флакон с перемешивающим бруском. Затем медленно добавляли ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (380 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 19 ч при

комнатной температуре. Смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0–50% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны) с получением смеси диастереомеров. Изомеры разделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 30 : 70 MeOH с 0,2% Et_3N / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений. Промежуточное соединение 455 представляло собой первую элюирующуюся фракцию, а промежуточное соединение 456 представляло собой вторую элюирующуюся фракцию.

Промежуточное соединение 457

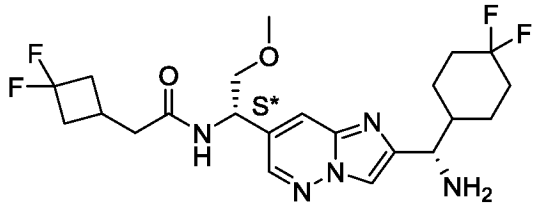
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 455) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 458

N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

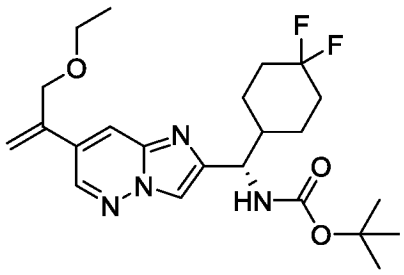


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-

дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 456) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 459

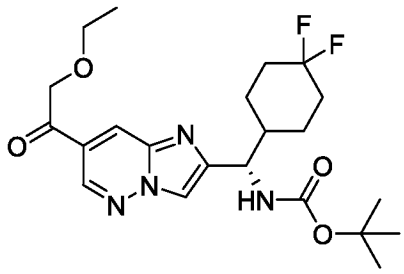
трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(3-этоксипроп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 18 с использованием калий (3-этоксипроп-1-ен-2-ил)трифторобората вместо 2-(3-метоксипроп-1-ен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 460

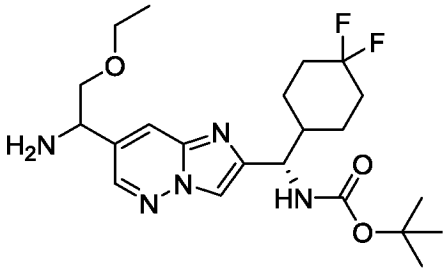
трет-бутил-(*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-этоксиацетил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 35 с использованием *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(3-этоксипроп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 459) вместо (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 461

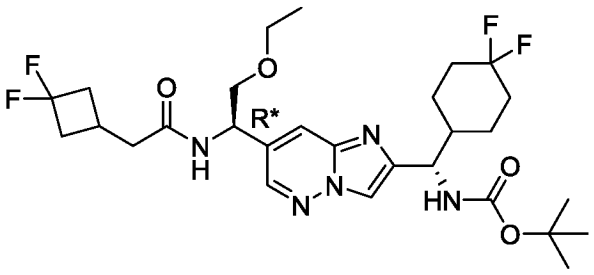
трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 454 с использованием трет-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-этоксиацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 460) вместо *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-метоксиацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил карбамата.

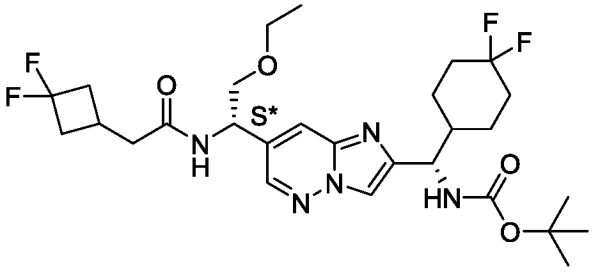
Промежуточное соединение 462

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Промежуточное соединение 463

трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

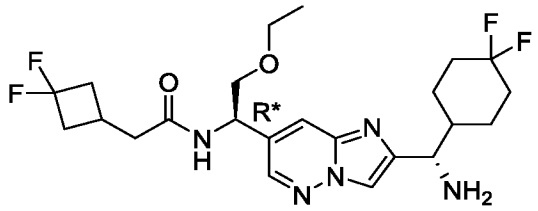


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 456 с использованием трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-

этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 461) вместо *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата. Изомеры разделяли посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений, промежуточного соединения 462 в качестве первой элюирующейся фракции и промежуточного соединения 463 в качестве второй элюирующейся фракции.

Промежуточное соединение 464

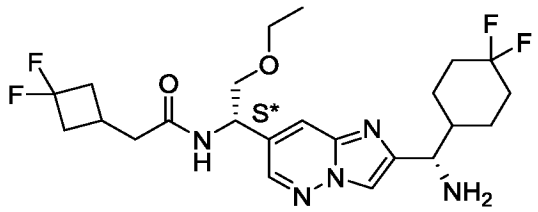
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 462) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 465

N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

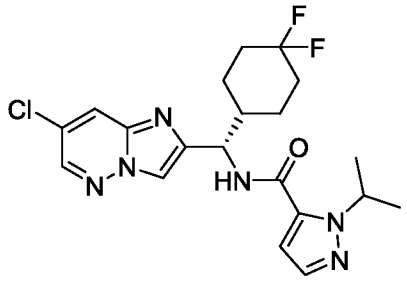


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-

дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 463) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 466

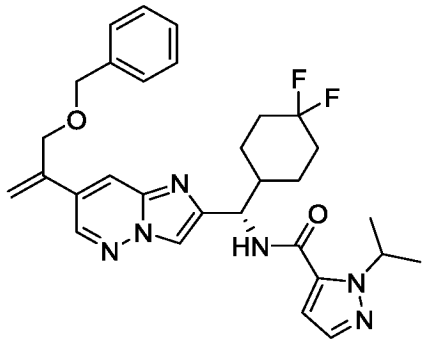
(*S*)-*N*-((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 506 с использованием (*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанамина (промежуточное соединение 32) вместо *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 467

(*S*)-*N*-((7-(3-(бензилокси)проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

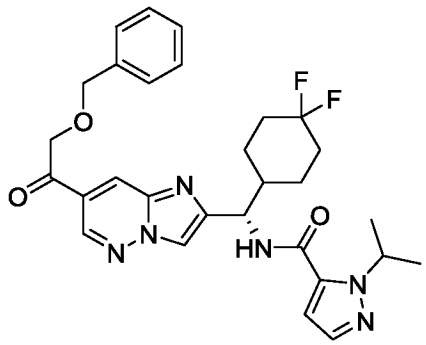


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 18 с использованием калия (3-(бензилокси)проп-1-ен-2-ил)трифторбората вместо 2-(3-метокси проп-1-ен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и (*S*)-*N*-

((7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 466) вместо *трет*-бутил *N*-[(*S*)-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 468

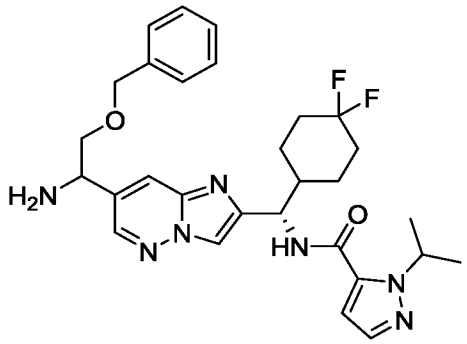
(*S*)-*N*-((7-(2-(бензилокси)ацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 35, используя (*S*)-*N*-((7-(3-(бензилокси)проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 467) вместо (*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил)(7-винилимидазо[1,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 469

N-((1*S*)-(7-(1-амино-2-(бензилокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

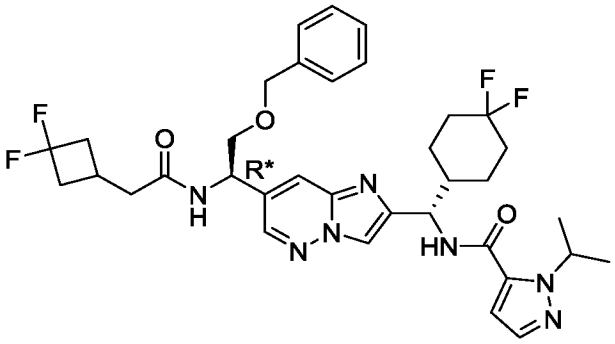


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 454, используя (*S*)-*N*-((7-(2-(бензилокси)ацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-

ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 468) вместо *трет*-бутил (*S*)-((4,4-дифторциклогексил)(7-(2-метоксиацетил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил) метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

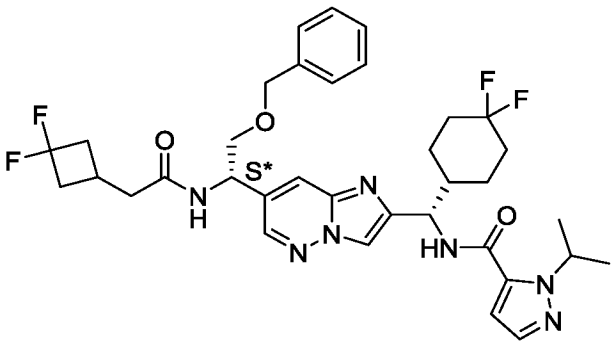
Промежуточное соединение 470

N-((*S*)-(7-((*R**)-2-(бензилокси)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Промежуточное соединение 471

N-((*S*)-(7-((*S**)-2-(бензилокси)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

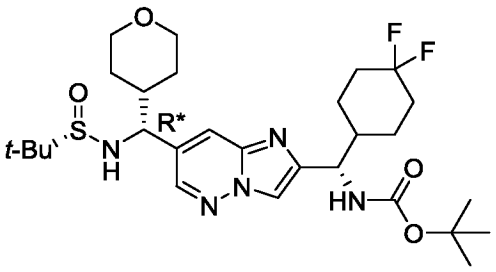


Во флакон помещали брусок для перемешивания, 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусную кислоту (195 мг, 1,3 ммоль), HATU (494 мг, 1,3 ммоль), DIPEA (0,34 мл, 2,0 ммоль) и CH_3CN (7 мл). Раствор перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли *N*-((1*S*)-(7-(1-амино-2-(бензилокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (551 мг, 1,0 ммоль, промежуточное соединение 469) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым

раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат (с 10% MeOH) / гексаны) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси изомеров. Изомеры разделяли посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 25:75 MeOH / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений. Промежуточное соединение 470 представляло собой первую элюирующуюся фракцию, а промежуточное соединение 471 представляло собой вторую элюирующуюся фракцию.

Промежуточное соединение 472

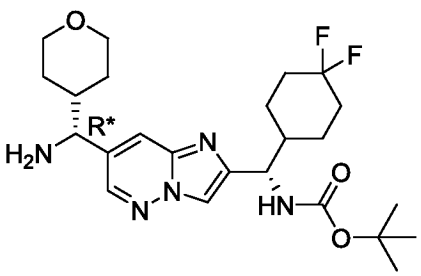
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием 0,5 М тетрагидропиран-4-илмагний бромида в THF вместо циклопропилмагния бромида в 2-MeTHF, и дальнейшую очистку проводили с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (*S*,*S*), Whelk-O® 1, 30% MeOH : IPA с 0,2% *i*PrNH$_2$ / 70% CO_2) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 473

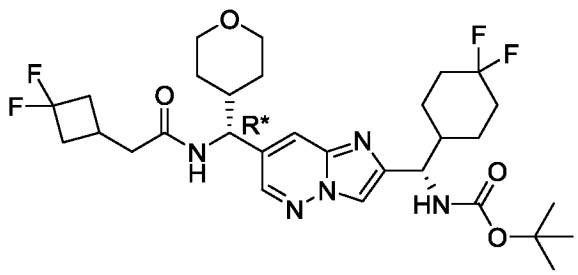
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 472) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 474

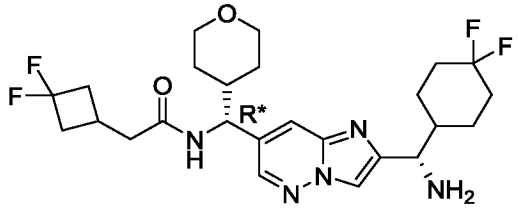
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 473) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата, 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифтормасляной кислоты, и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат (с 10% MeOH) / гексаны) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 475

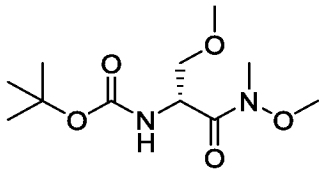
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (промежуточное соединение 474) вместо*трет*-бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 476

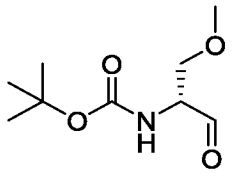
трет-бутил (*R*)-(3-метокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 263 с использованием (*R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропиновой кислоты вместо *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-метил-*D*-треонина для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 477

трет-бутил (*R*)-(1-метокси-3-оксопропан-2-ил)карбамат

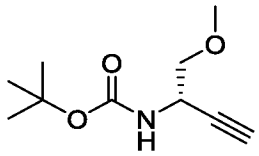


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 264 с использованием *трет*-бутил (*R*)-(1-метокси-3-оксопропан-2-

ил)карбамата (промежуточное соединение 476) вместо *трет*-бутил ((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 478

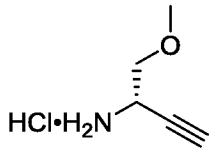
трет-бутил (*S*)-(1-метоксибут-3-ин-2-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 265 с использованием *трет*-бутил (*R*)-(1-метокси-3-оксопропан-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 477) вместо *трет*-бутил ((2*R*,3*S*)-3-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 479

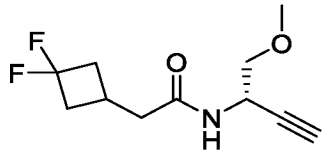
(*S*)-1-метоксибут-3-ин-2-амин гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 266 с использованием (*S*)-1-метоксибут-3-ин-2-амина (промежуточное соединение 478) вместо *трет*-бутил ((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 480

(*S*)-2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(1-метоксибут-3-ин-2-ил)ацетамид

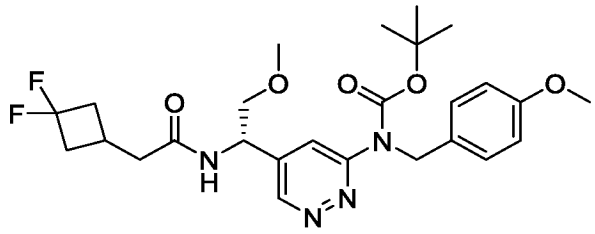


Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для синтеза промежуточного соединения 267, используя

(*S*)-1-метоксибут-3-ин-2-амин гидрохлорид (промежуточное соединение 479) вместо (3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-амина гидрохлорида.

Промежуточное соединение 481

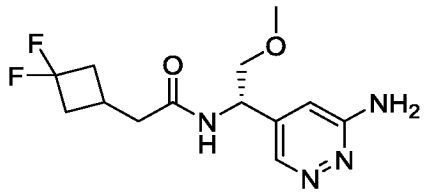
трет-бутил (*S*)-(5-(1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиэтил)пиридазин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 271 с использованием (*S*)-2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(1-метоксибут-3-ин-2-ил)ацетамида (промежуточное соединение 480) вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-метоксипент-1-ин-3-ил)ацетамида.

Промежуточное соединение 482

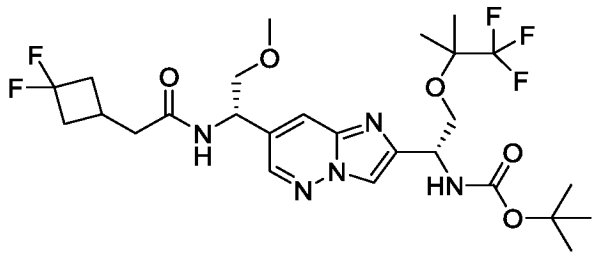
(*S*)-*N*-(1-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 272 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(5-(1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиэтил)пиридазин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата (промежуточное соединение 481) вместо *трет*-бутил (5-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)пиридазин-3-ил)(4-метоксибензил)карбамата.

Промежуточное соединение 483

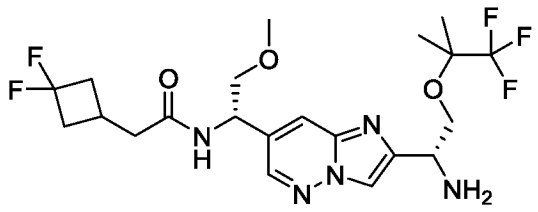
трет-бутил ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 273 с использованием (*S*)-*N*-(1-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 482) вместо *N*-((1*S*,2*S*)-1-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, *трет*-бутил (S) -(4-йод-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 254) вместо *трет*-бутила (*S*)-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-иодо-2-оксопропил)карбамата и очистки хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат (с 10% MeOH) / гексаны). Дополнительные этапы очистки выполняли с помощью хроматографии на силикагеле (10–100% этилацетата/гексана) и препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 5 мкм, 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрила / воды (с 20 мМ NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 484

N-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

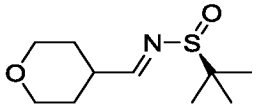


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440, используя *трет*-бутил ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат (промежуточное соединение 483) вместо*трет*-

бутил((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 485

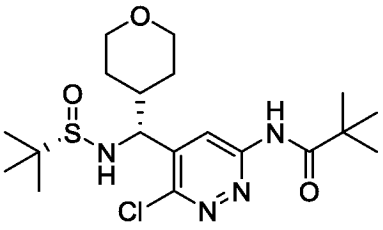
(*S*,*E*)-2-метил-*N*-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метилен)пропан-2-сульфинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 255 с использованием тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбальдегида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 486

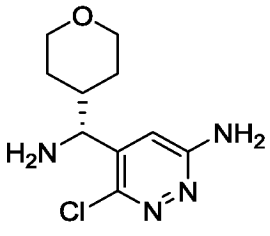
N-(5-((*R*)-(((S)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил))-6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 257 с использованием (*S*,*E*)-2-метил-*N*-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метилен)пропан-2-сульфамида (промежуточное соединение 485) вместо (*S*,*E*)-*N*-(циклопропилметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 487

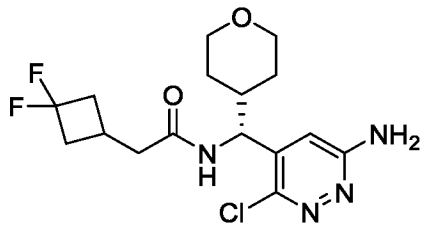
(*R*)-5-(амино(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-6-хлорпиридазин-3-амин



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 258 с использованием *N*-(5-((*R*)-(((S)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил))-6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламида (промежуточное соединение 486) вместо *N*-(5-((*R*)-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-ил)пиваламида и дополнительной экстракции водного слоя 20% IPA в $CHCl_3$ (4 x) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 488

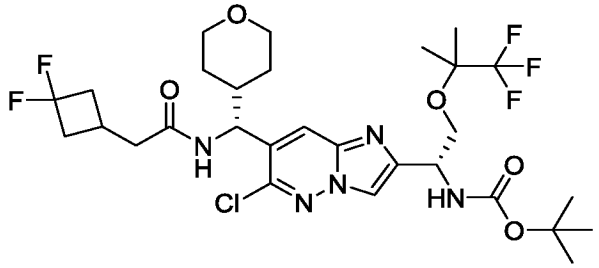
(*R*)-*N*-((6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 259 с использованием (*R*)-5-(амино(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-6-хлорпиридазин-3-амина (промежуточное соединение 487) вместо (*R*)-5-(амино(циклопропил)метил)-6-хлорпиридазин-3-амина и очисткой посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IB N3, 25 : 75 (MeOH / CO_2)) для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 489

трет-бутил((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат

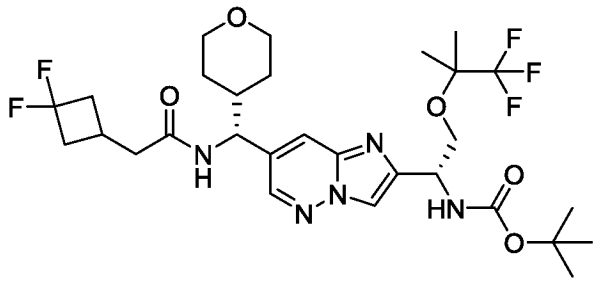


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 260 с использованием (*R*)-*N*-((6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)(тетрагидро-

2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 488) вместо (*R*)-*N*-((6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% ацетон / гексаны) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 490

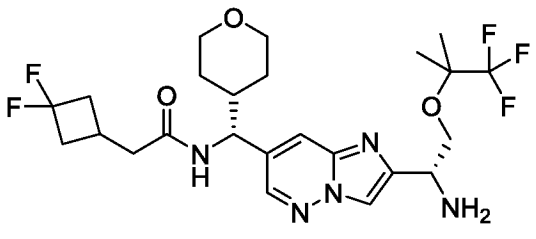
трет-бутил ((*R*)-1-(7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамата (463 мг, 0,69 ммоль, промежуточное соединение 489) и NH_4OH (1,5 мл) в EtOH (13 мл) добавляли Pd/C (147 мг, 0,14 ммоль, 20 масс.%) в атмосфере N_2. Смесь помещали в атмосферу H_2 (из баллона) и перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч, затем фильтровали через диатомовую землю (Celite®) и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% ацетон / гексаны) давала указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 491

N-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

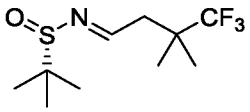


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440 с использованием *трет*-бутил ((*R*)-1-(7-((*R*)-(2-(3,3-

дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамата (промежуточное соединение 490) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 492

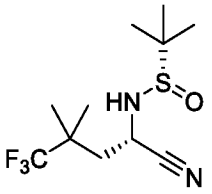
(*S*,*E*)-2-метил-*N*-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутилиден)пропан-2-сульфинамид



К раствору 3,3,3-трифторпропаналя (140,0 г, 908,3 ммоль) в DCM (1500 мл) добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (132,1 г, 1,09 моль), PPTS (23,1 г, 91,7 ммоль) и $CuSO_4$ (430 г, 2,74 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 30 °C. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Желтое масло очищали хроматографией на силикагеле (0–10% EtOAc / петролейного эфира) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 493

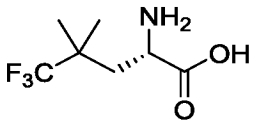
(*S*)-*N*-((*S*)-1-циано-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 279 с использованием (*S*,*E*)-2-метил-*N*-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутилиден)пропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 492) вместо (*S*,*E*)-2-метил-*N*-(2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этилиден)пропан-2-сульфинамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 494

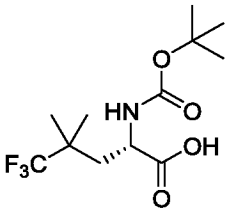
(*S*)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноловая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 280 с использованием (*S*)-*N*-((*S*)-1-циано-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточное соединение 493) вместо (*S*)-*N*-((*R*)-1-циано-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 495

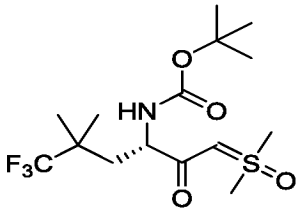
(*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноловая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 281 с использованием (*S*)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноловой кислоты (промежуточное соединение 494) вместо *O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 496

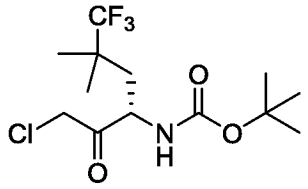
трет-бутил (*S*)-(1-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-6,6,6-трифтор-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 282 с использованием (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноловой кислоты (промежуточное соединение 495) вместо *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-*L*-серина для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 497

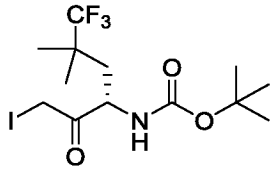
трет-бутил (*S*)-(1-хлор-6,6,6-трифтор-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 253 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(1-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанеилиден)-6,6,6-трифтор-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 496) вместо *трет*-бутил (*S*)-(4-(диметил(оксо)-λ^6-сульфанеилиден)-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 498

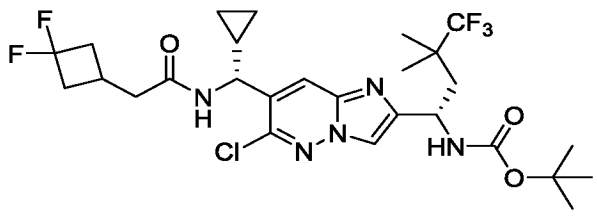
трет-бутил(*S*)-(6,6,6-трифтор-1-йодо-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 254 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(1-хлор-6,6,6-трифтор-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 497) вместо *трет*-бутил (*S*)-(4-хлор-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 499

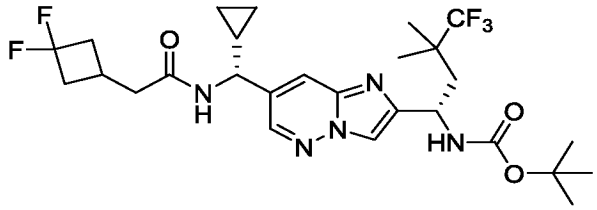
трет-бутил((*S*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для синтеза промежуточного соединения 260 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(6,6,6-трифтор-1-йодо-5,5-диметил-2-оксогексан-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 498) вместо *трет-бутил* (*S*)-(4-йодо-3-оксо-1-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 500

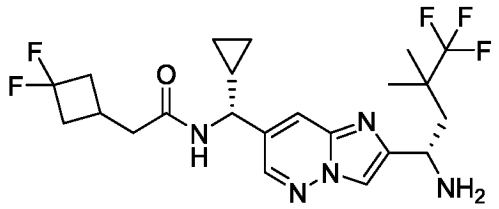
трет-бутил ((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 490 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)карбамата (промежуточное соединение 499) вместо *трет*-бутил ((*R*)-1-(6-хлор-7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 501

N-((*R*)-(2-((*S*)-1-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

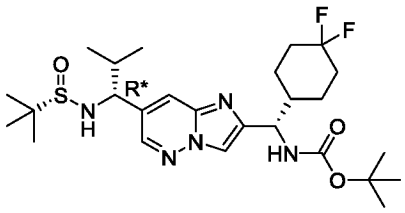


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 440 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-

диметилбутил)карбамата (промежуточное соединение 500) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 502

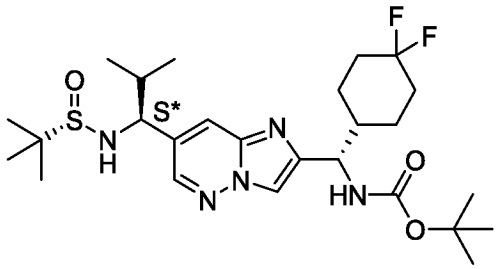
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48, используя изопропилмагнийбромид вместо циклопропилмагнийбромида, и оно представляет собой первый элюирующийся изомер.

Промежуточное соединение 503

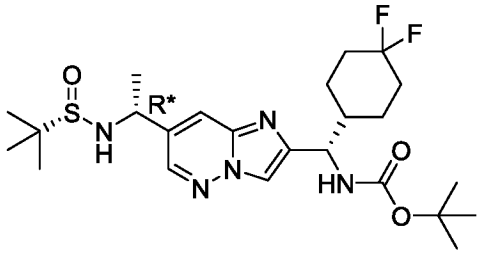
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48, используя изопропилмагнийбромид вместо циклопропилмагнийбромида, и оно представляет собой второй элюирующийся изомер.

Промежуточное соединение 504

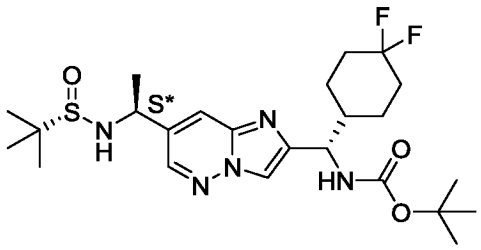
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48, используя метилмагнийбромид вместо циклопропилмагнийбромида, и оно представляет собой первый элюирующийся изомер.

Промежуточное соединение 505

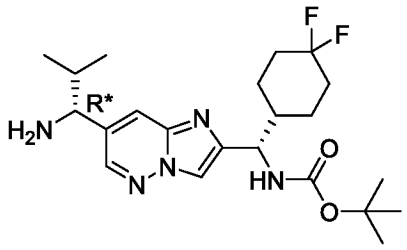
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48, используя метилмагнийбромид вместо циклопропилмагнийбромида, и оно представляет собой второй элюирующийся изомер.

Промежуточное соединение 506

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

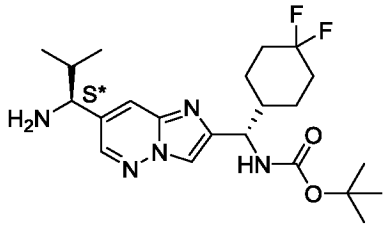


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-

бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 502) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 507

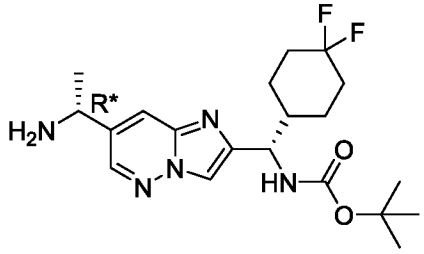
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 503) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 508

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

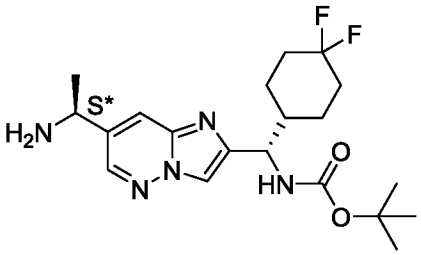


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 504) вместо *трет*-

бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 509

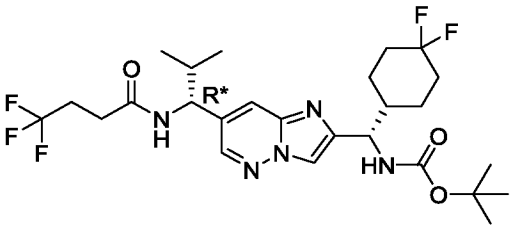
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 505) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 510

трет-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамат

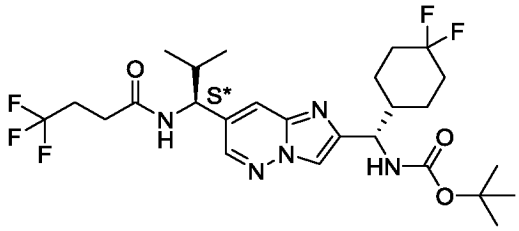


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 506) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-

дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 511

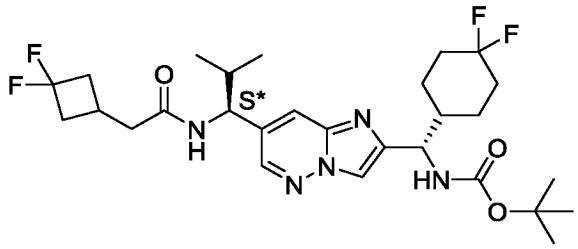
трет-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 507) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 512

трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

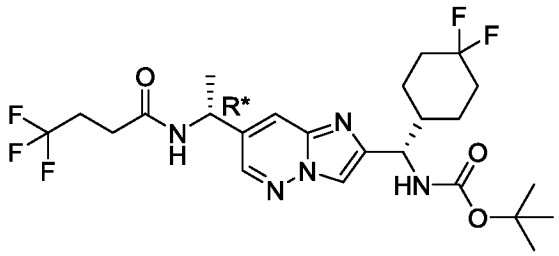


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 507) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты

вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 513

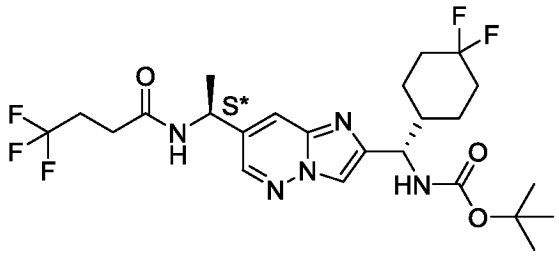
трет-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 508) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 514

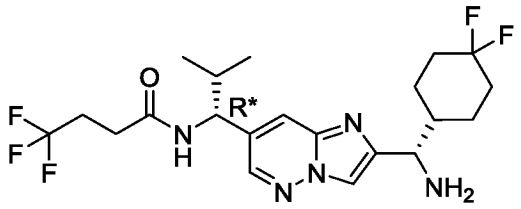
трет-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 509) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 515

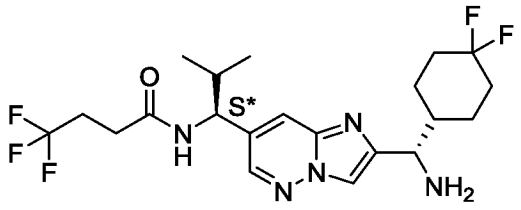
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 510) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 516

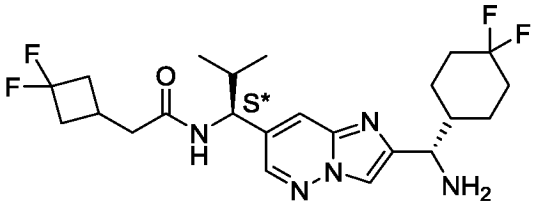
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 511) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 517

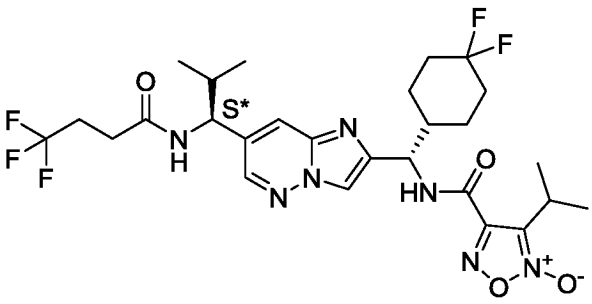
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 512) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 518

4-(((*S*)-(4,4-дифторциклогексил(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамоил)-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид

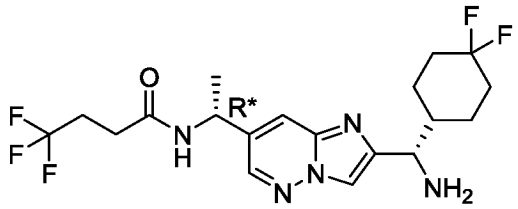


Во флакон помещали брусок для перемешивания, 4-карбокси-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (65,6 мг, 0,381 ммоль, промежуточное соединение 319), HATU (147 мг, 0,381 ммоль) и DMF (1,5 мл). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-4,4,4-трифторбутанамид (135,0 мг, 0,293 ммоль, промежуточное соединение 516) и основание Хюнига (0,100 мл, 0,586 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь выливали на воду и разводили этилацетатом. Слои разделяли, водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10%

водным раствором LiCl, затем солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

Промежуточное соединение 519

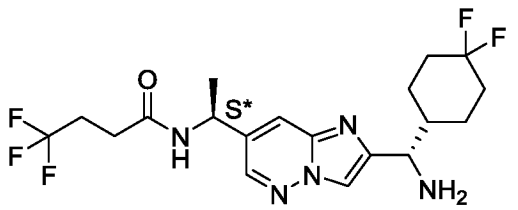
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 513) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 520

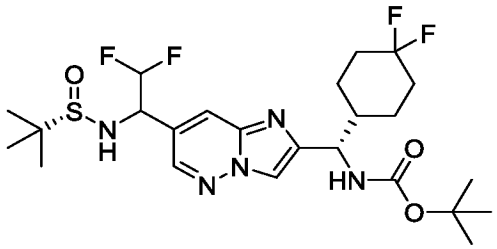
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 514) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 521

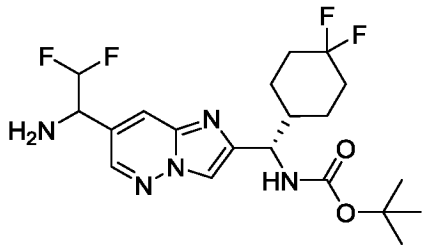
трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Раствор *трет*-бутил ((*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (5,00 г, 10,0 ммоль, промежуточное соединение 47) в THF (112 мл) охлаждали до –78 °C. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли *трет*-бутоксид калия (3,34 г, 29,7 ммоль) и (дифторметил)триметилсилан (3,98 мл, 29,1 ммоль) и давали медленно нагреться до 0 °C с течением времени. Через 1 ч содержимое переносили в делительную воронку и дважды промывали органический слой водой. Затем органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением золотисто-желтой пены. Этот остаток очищали хроматографией на силикагеле (30–70% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

Промежуточное соединение 522

трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

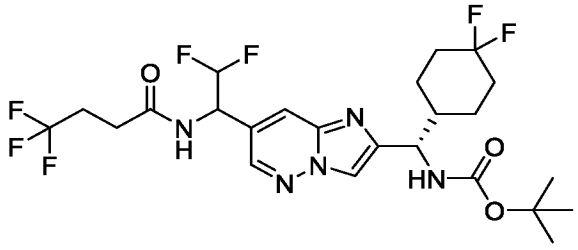


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 521) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 523

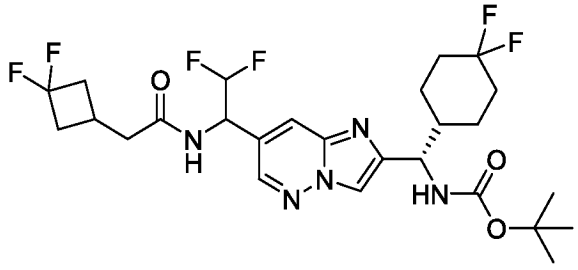
трет-бутил ((1*S*)-(7-(2,2-дифтор-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 522) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

Промежуточное соединение 524

трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

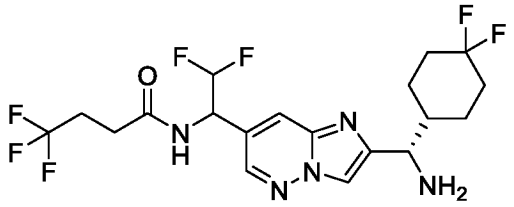


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 522) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты

вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 525

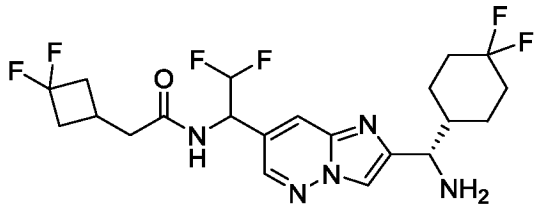
N-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-4,4,4-трифторбутанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(2,2-дифтор-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 523) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 526

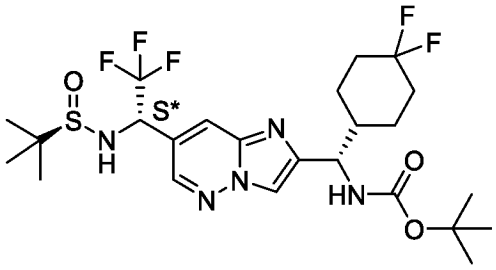
N-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 524) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 527

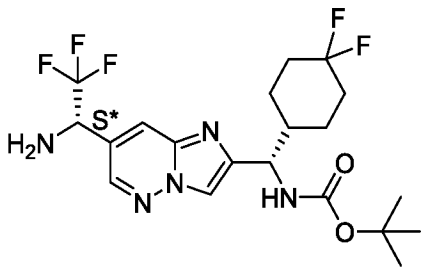
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



В колбу помещали брусок для перемешивания, *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (600 мг, 1,21 ммоль, промежуточное соединение 429), THF (24 мл), и TBAT (716 мг, 1,33 ммоль) и раствор охлаждали до –55 °C. Затем к реакционной смеси добавляли триметил(трифторметил)силан (214 мкл, 1,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл) при –55 °C и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до желтого остатка. Этот остаток очищали препаративной кислой ВЭЖХ (Waters XSelect CSH C18, 5 μм, 19 x 100 мм, 35–55% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 528

Трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

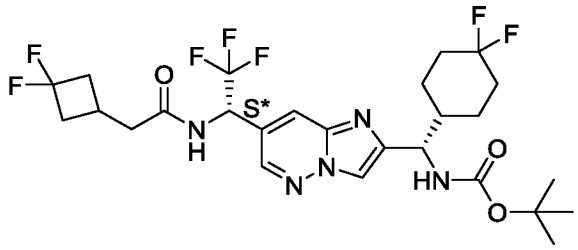


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*трет*-

бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 527) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 529

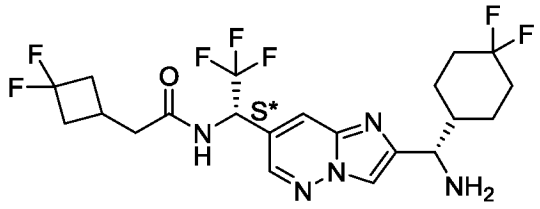
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2,2,2-трифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 528) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 530

N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

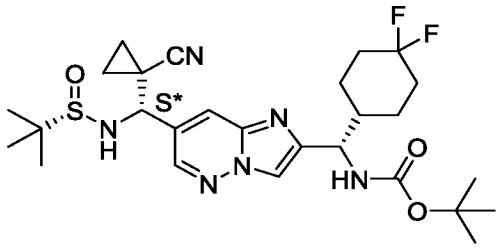


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2,2-трифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 529) вместо

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

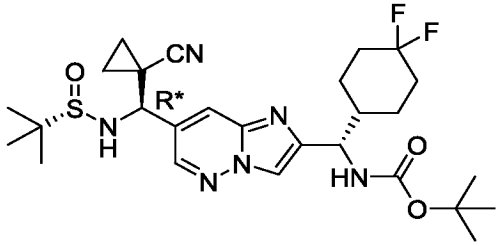
Промежуточное соединение 531

трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Промежуточное соединение 532

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

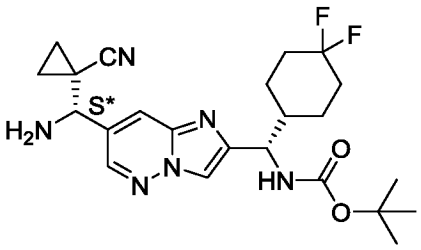


В высушенную в печи колбу помещали брусок для перемешивания, циклопропанкарбонитрил (1,78 мл, 24,1 ммоль) и THF (60 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Через 5 минут при 0 °C по каплям добавляли LHMDS (1,5 М раствор в THF, 18,8 мл, 28,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. По истечении 1 ч раствор ((*S*)-(7-((((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (4,00 г, 8,04 ммоль, промежуточное соединение 47) в THF (15 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, после чего ее гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, затем разводили водой и EtOAc и перемешивали в течение 5 мин. Двухфазной смеси давали отстояться, и слои разделяли. Водный слой промывали EtOAc (2 x 30 мл), затем объединенные органические слои

промывали солевым раствором, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением желтого остатка. Остаток очищали препаративной щелочной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH C18, 5 мкм, 19 x 100 мм, (20–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали до желтого остатка, который подвергали второму циклу очистки с помощью хиральной СФХ (Whelk O1 5 мкм, 250 x 25 мм, подвижная фаза: 20:80 MeOH/CO_2). Фракции, содержащие продукт, концентрировали для получения промежуточного соединения 531 в качестве первого элюирующегося изомера и промежуточного соединения 532 в качестве второго элюирующегося изомера.

Промежуточное соединение 533

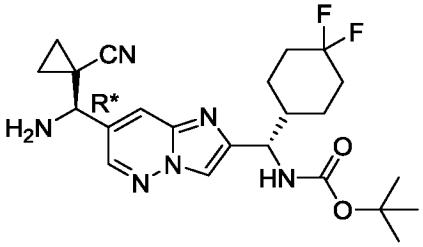
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 531) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 534

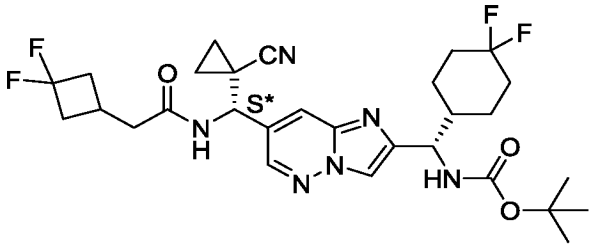
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 532) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 535

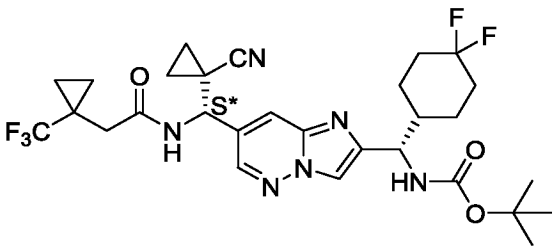
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 533) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 536

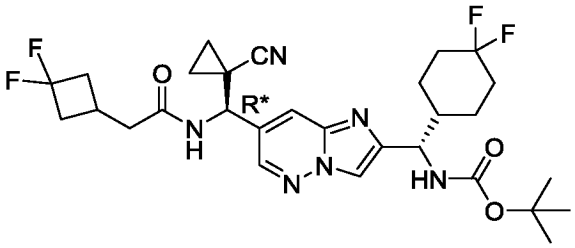
трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 533) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 537

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

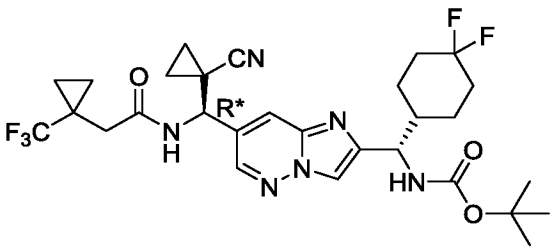


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 534) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты

вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 538

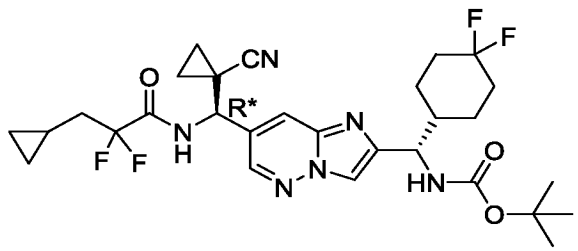
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 534) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 539

трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

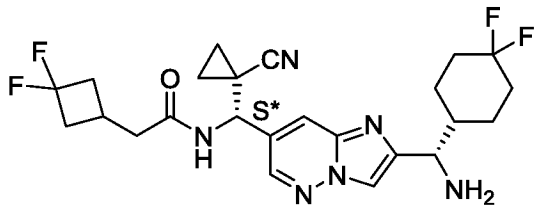


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(1-цианоциклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 534) вместо *трет*-

бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 3-циклопропил-2,2-дифторпропановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 540

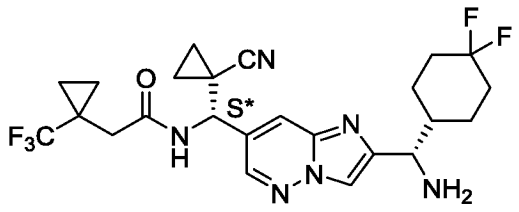
N-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 535) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения бежевого цвета.

Промежуточное соединение 541

N-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид

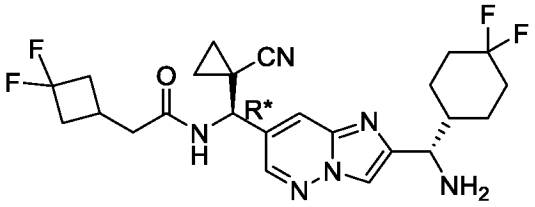


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 536) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения бежевого цвета.

Промежуточное соединение 542

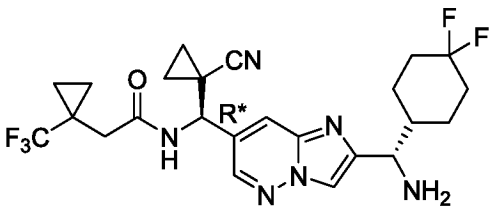
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 537) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения бежевого цвета.

Промежуточное соединение 543

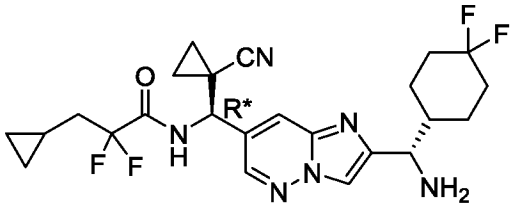
N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 538) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения бежевого цвета.

Промежуточное соединение 544

N-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 539) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения бежевого цвета.

Промежуточное соединение 545

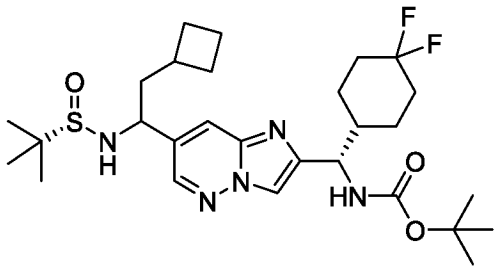
(Циклобутилметил)магния бромид



К перемешиваемой суспензии порошка магния (212 мг, 8,72 ммоль) и йода (85,2 мг, 0,34 ммоль) в сухом THF (10 мл) по каплям добавляли (бромметил)циклобутан (1,00 г, 6,71 ммоль) при комнатной температуре. После начала реакции остаток кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, после чего реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, а полученный раствор использовали непосредственно на следующей стадии.

Промежуточное соединение 546

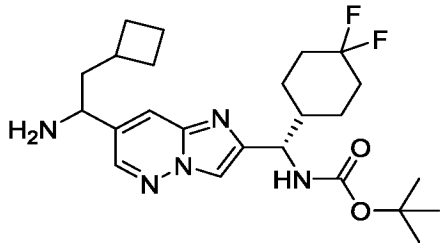
трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-циклобутилэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием (циклобутилметил)магния бромида (промежуточное соединение 545) вместо циклопропилмагний бромида.

Промежуточное соединение 547

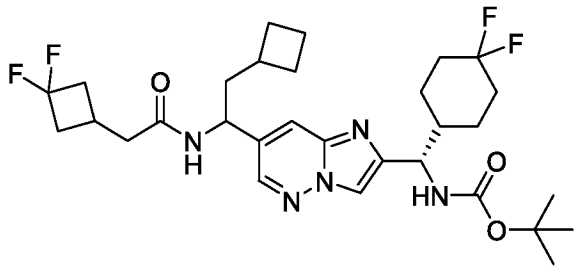
трет-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-циклобутилэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-циклобутилэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 546) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 548

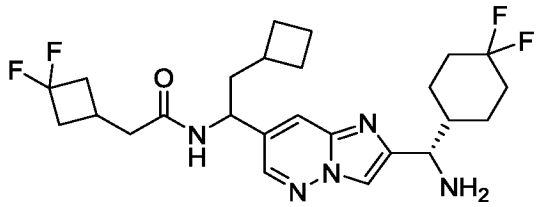
трет-бутил ((1*S*)-(7-(2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(1-амино-2-циклобутилэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 547) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 549

N-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-циклобутилэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид

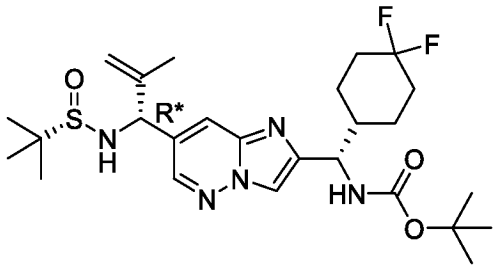


HCl (0,30 мл, 1,2 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли в раствор *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 548) в 1,4-диоксане (0,6 мл) при 50 °C и полученную смесь смешивали при 50 °C в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли петролейный эфир (10 мл) и воду (10 мл) и полученную смесь оставляли перемешиваться 5 мин. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли слои. К водной фазе добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до pH = 8 и затем экстрагировали EtOAc (2 x 20

мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 550

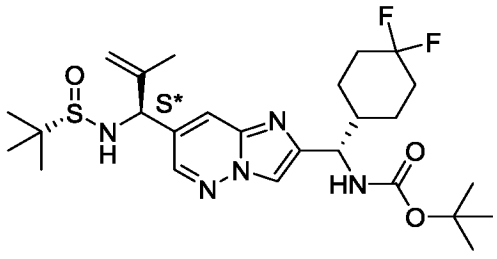
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием проп-1-ен-2-илмагнийбромида вместо циклопропилмагнийбромида. Дополнительную стадию очистки проводили с помощью СФХ (Daicel Chiralpak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, 45% EtOH (содержащий 0,025% NH_4OH) / CO_2). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения (первый элюирующийся изомер) в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 551

трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

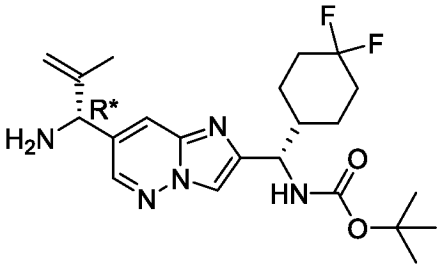


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 48 с использованием проп-1-ен-2-илмагнийбромида вместо циклопропилмагнийбромида. Дополнительную стадию очистки проводили с помощью СФХ (Daicel Chiralpak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, 45% EtOH (содержащий 0,025%

NH_4OH) / CO_2). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения (второй элюирующийся изомер) в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 552

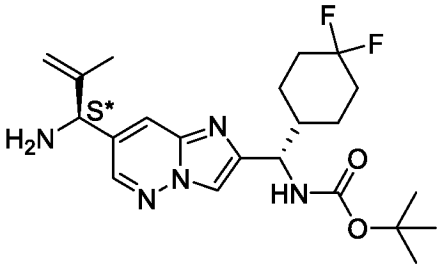
трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 550) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 553

Трет-бутил((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

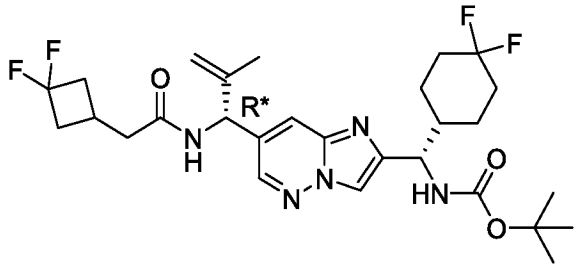


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 551) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 554

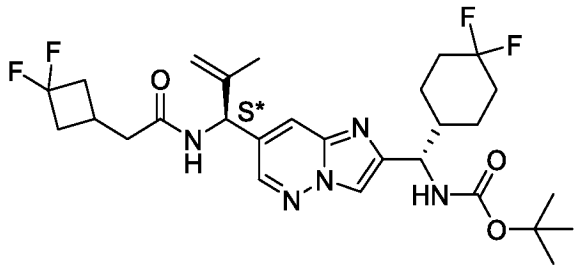
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 552) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 555

Трет-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат

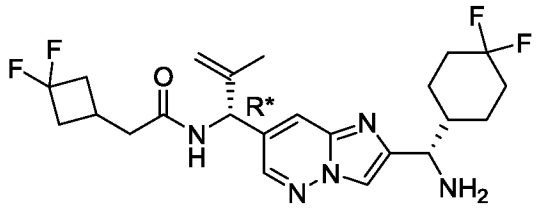


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 50 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 553) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-

дифторциклогексил)метил) карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 556

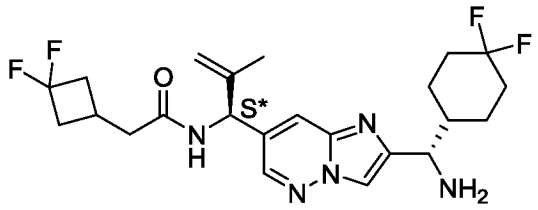
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 549 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 554) вместо *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 557

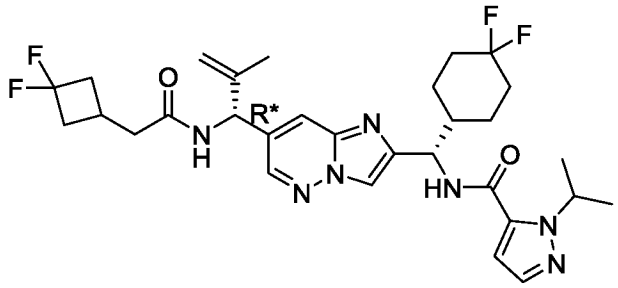
N-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 549 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 555) вместо *трет*-бутил ((1*S*)-(7-(2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 558

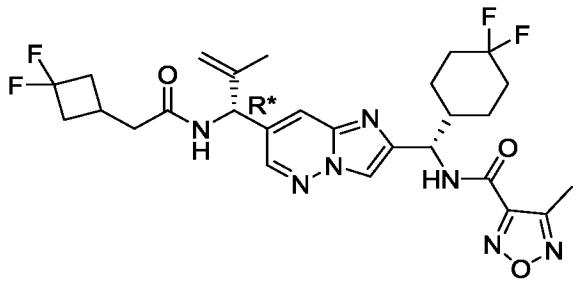
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 556) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 559

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

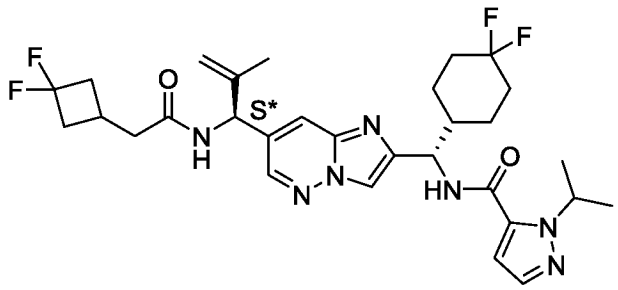


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 556) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-

дифторциклобутил)ацетамида и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 560

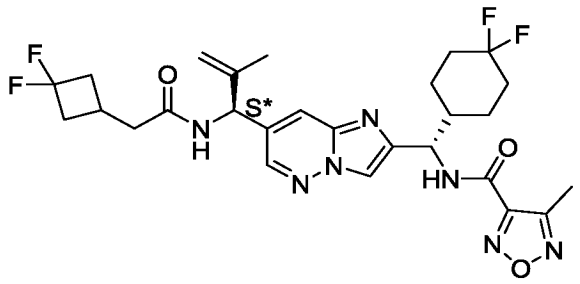
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 557) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 561

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилаллил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

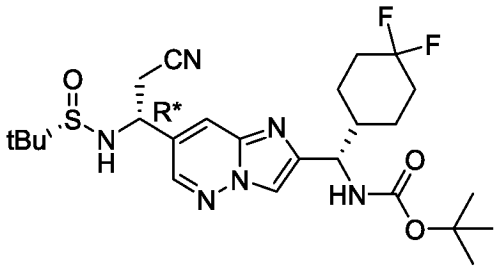


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-7-ил)-2-метилаллил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 557) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 562

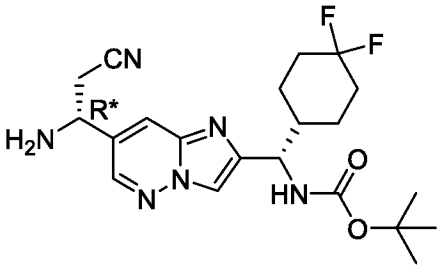
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Трет-бутил((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат (500 мг, 1,01 ммоль, промежуточное соединение 47) растворяли в THF (5 мл), и затем добавляли феноксид тетрабутиламмония (442 мг, 1,04 ммоль) и полученный раствор охлаждали до –78 °C. Добавляли по каплям 2-триметилсилилацетонитрил (0,62 мл, 4,52 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,75 ч при –78 °C. Реакцию гасили холодной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде пены почти белого цвета.

Промежуточное соединение 563

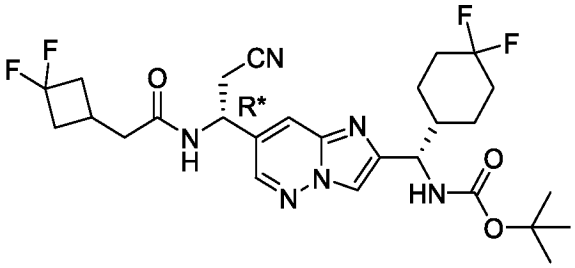
Трет-бутил((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 49 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 562) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 564

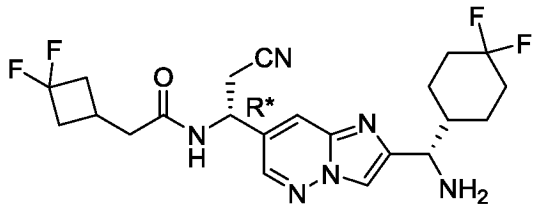
Трет-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 439 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-цианоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 563) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-амино(циклобутил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата и 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 565

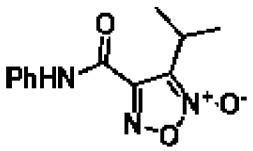
N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 51 с использованием *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамата (промежуточное соединение 564) вместо *трет*-бутил ((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил) карбамата для получения указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 566

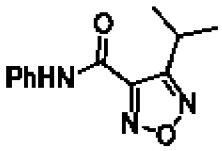
3-изопропил-4-(фенилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид



К раствору 4-карбокси-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида (400 мг, 2,32 ммоль, промежуточное соединение 319) в DMF (11,6 мл) последовательно добавляли DIPEA (0,80 мл, 4,65 ммоль) и HATU (1,17 г, 3,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 мин с последующим добавлением анилина (0,30 мл, 3,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в делительную воронку, наполненную водой, и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное указанное в заголовке соединение очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 567

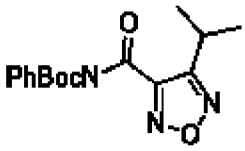
4-изопропил-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



3-изопропил-4-(фенилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (630 мг, 2,55 ммоль, промежуточное соединение 566) растворяли в толуоле (12,7 мл) и дегазировали в инертной атмосфере N_2. Затем по каплям добавляли триметилфосфит (6,0 мл, 51 ммоль), реакционную смесь нагревали до 120 °C и перемешивали при этой температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в делительную воронку, заполненную 1 Н водным раствором HCl (50 мл). Двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное указанное в заголовке соединение очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc / гексаны) с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета.

Промежуточное соединение 568

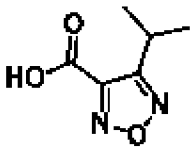
Трет-бутил (4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамат



В колбу вносили 4-изопропил-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (460 мг, 2,0 ммоль, промежуточное соединение 567) и DCM (10 мл). Последовательно добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (480 мг, 2,2 ммоль) и DMAP (24 мг, 0,2 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли силикагель и полученную взвесь концентрировали досуха. Очистка хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 569

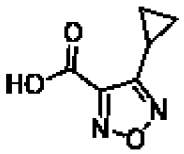
4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



LiOH (10 мг, 0,43 ммоль) растворяли в деионизированной воде (0,2 мл) и добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)(фенил)карбамата (110 мг, 0,33 ммоль, промежуточное соединение 568) в THF (0,33 мл). Полученную реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили 1 H водным раствором HCl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Затем объединенные органические слои экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и органические слои отбрасывали. Затем основной водный слой медленно подкисляли до ~pH 1 с помощью 6 N водного раствора HCl и экстрагировали EtOA (3 x 10 мл). Затем объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 570

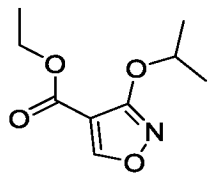
4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 569 с использованием 3-циклопропил-4-формил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (промежуточное соединение 321) вместо 4-карбокси-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида.

Промежуточное соединение 571

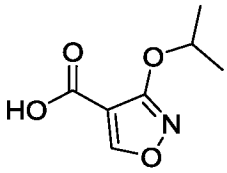
Этил 3-изопропоксиизоксазол-4-карбоксилат



Изопропанол (363 мг, 6,0 ммоль) добавляли к раствору этил-3-гидроксиизоксазол-4-карбоксилата (1,0 г, 4,83 ммоль, промежуточное соединение 215) в THF (80 мл), затем трифенилфосфин (1,68 г, 6,28 ммоль) и полученному раствору давали возможность перемешиваться в течение 2 мин при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли DIAD (1,27 г, 6,28 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–30% эфир / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 572

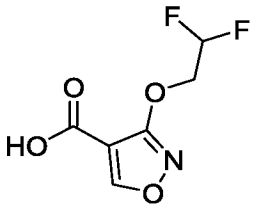
3-изопропоксиизоксазол-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 217 с использованием этил-3-изопропоксиизоксазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 571) вместо этил-3-этоксиизоксазол-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение 573

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

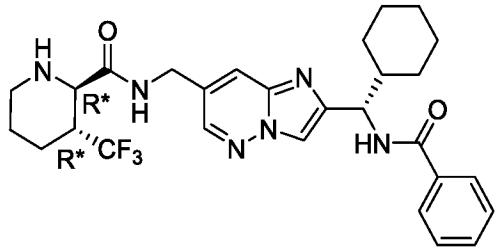


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 572 с использованием 2,2-дифторэтанола вместо изопропанола.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

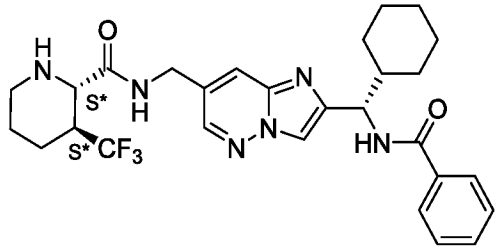
(Транс-2*R**,3*R**)-*N*-((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид



Хлористоводородную кислоту (0,92 мл, 4,0 М в EtOAc, 3,7 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(транс-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(*S*))-2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата с температурой 0 °C (150 мг, 0,233 ммоль, промежуточное соединение 28) в EtOAc (2 мл), и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Agela ASB C18, от 25% до 55% MeCN / водный HCl (0,006 Н) с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,50–10,69 (м, 1H), 9,64 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 9,02–9,16 (м, 1H), 8,80 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87–7,94 (м, 2H), 7,44–7,55 (м, 3H), 5,17 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,61 (дд, *J* = 6,2, 16,3 Гц, 1H), 4,44 (дд, *J* = 5,0, 16,3 Гц, 1H), 3,84–3,87 (м, 1H), 3,24 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 2,84–2,99 (м, 2H), 2,01–2,11 (м, 2H), 1,61–1,88 (м, 6H), 1,46–1,52 (м, 1H), 0,90–1,29 (м, 6H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 543,3.

Пример 2

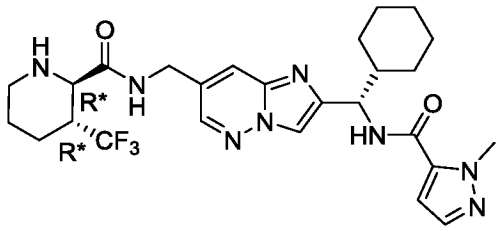
(Транс-2*S**,3*S**)-*N*-((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 1 с использованием *трет*-бутил (транс-2*S**,3*S**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил) карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 29) вместо *трет*-бутил (транс-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80–10,95 (м, 1H), 9,68–9,79 (м, 1H), 9,00–9,18 (м, 1H), 8,89 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,45–7,56 (м, 3H), 5,20 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,63 (дд, *J* = 5,9, 15,9 Гц, 1H), 4,47 (дд, *J* = 5,0, 16,3 Гц, 1H), 3,87 (т, *J* = 10,9 Гц, 1H), 3,23 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 2,81–3,00 (м, 2H), 2,01–2,12 (м, 2H), 1,62–1,87 (м, 6H), 1,42–1,54 (м, 1H), 1,01–1,25 (м, 6H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 543,3.

Пример 3

(Транс-2*R**,3*R**)-*N*-((2-((*S*)-циклогексил(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид

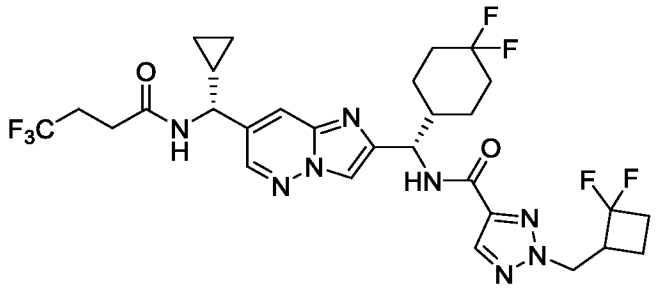


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 1 с использованием *трет*-бутил (транс-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-циклогексил(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 31) вместо *трет*-бутил (транс-2*R**,3*R**)-2-(((2-((*S*)-бензамидо(циклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 9,81 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 9,17–9,01 (м, 2H), 8,92 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 16,6, 6,3 Гц, 1H), 4,49 (дд, *J* = 16,6, 5,2 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,89 (т, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,27–3,17 (м, 1H), 2,99–2,80 (м,

2H), 2,12–2,00 (м, 2H), 1,92–1,55 (м, 7H), 1,52–1,43 (м, 1H), 1,21–0,92 (м, 5H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 547,3.

Пример 4

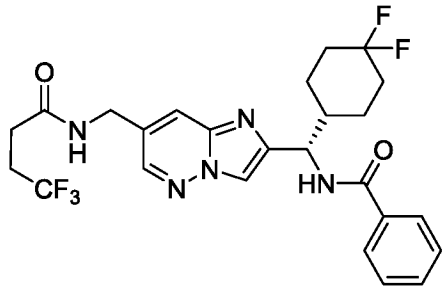
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100,3 мг, 0,218 ммоль, промежуточное соединение 51), 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (63 мг, 0,29 ммоль, промежуточное соединение 147) и брусок для перемешивания помещали во флакон объемом 20 мл и затем обрабатывали свежеприготовленным маточным раствором, состоящим из: 0,071 М HOBt, 0,071 М EDCI, ACN (4,0 мл), и 0,15 М DIPEA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 67 ч, затем концентрировали досуха и полученное масло янтарного цвета подвергали хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,83–7,80 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,29–5,20 (м, 1H), 4,67 (ддд, *J* = 13,9, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 4,46 (дд, *J* = 13,9, 8,3 Гц, 1H), 4,33–4,26 (м, 1H), 3,49–3,34 (м, 1H), 2,56–2,36 (м, 6H), 2,18–2,05 (м, 2H), 2,04–1,96 (м, 1H), 1,97–1,85 (м, 2H), 1,78–1,55 (м, 4H), 1,53–1,41 (м, 1H), 1,41–1,29 (м, 1H), 1,16–1,05 (м, 1H), 0,73–0,59 (м, 2H), 0,52–0,44 (м, 1H), 0,44–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,3.

Пример 5

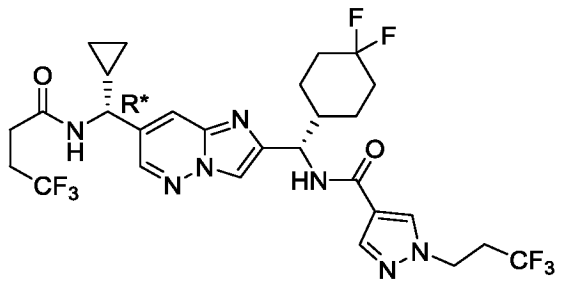
(*S*)-*N*-((4,4-дифторциклогексил(7-((4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 27 с использованием *трет*-бутил (*S*)-(1-(4,4-дифторциклогексил)-3-йодо-2-оксопропил)карбамата (промежуточное соединение 15) вместо *трет*-бутил (*S*)-(1-циклогексил-3-йодо-2-оксопропил)карбамата и 4,4,4-трифторбутановой кислоты вместо (2*RS*,3*RS*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. Очистка препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18, от 40% до 70% MeCN / водного NH_4OH (0,05%)) давала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78–8,66 (м, 2H), 8,41 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92–7,82 (м, 3H), 7,57–7,50 (м, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 5,27–5,15 (м, 1H), 4,37 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,60–2,52 (м, 2H), 2,49–2,43 (м, 2H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,92–1,69 (м, 3H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,46–1,33 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 524,2.

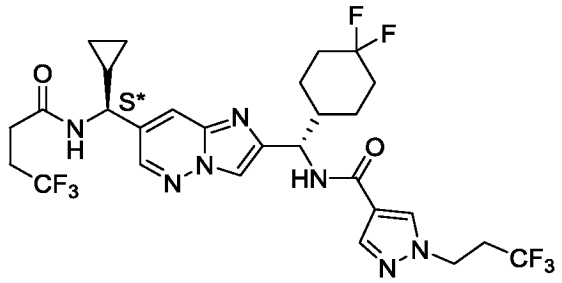
Пример 6

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Пример 7

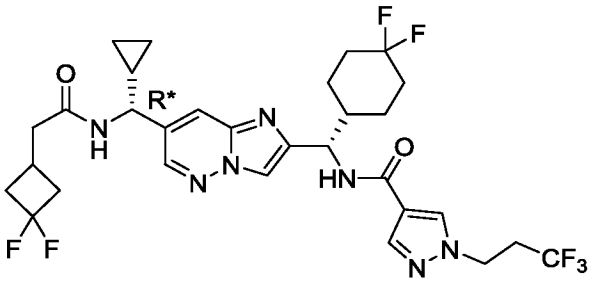
N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 39) очищали с помощью СФХ с использованием а хиральной неподвижной фазы (Regis (*S*,*S*) Whelk-O® 1, 25 : 75 MeOH / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер повторно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)) с получением соединения примера 6, основного диастереомера, в виде бесцветного твердого вещества. Второй элюирующийся изомер повторно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)) с получением примера 7, второстепенного диастереомера, в виде бесцветного твердого вещества. Пример 6: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,95–2,81 (м, 2H), 2,56–2,42 (м, 4H), 2,20–1,91 (м, 3H), 1,90–1,66 (м, 3H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 1H), 1,31–1,15 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 650,3. Пример 7: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,29 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,94–2,81 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,91 (м, 2H), 1,91–1,66 (м, 3H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 1H), 1,31–1,14 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 650,4.

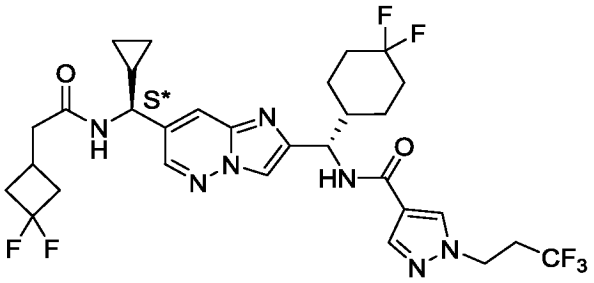
Пример 8

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Пример 9

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

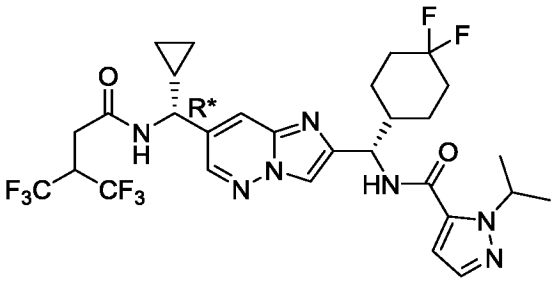


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 40) очищали с помощью СФХ с использованием а хиральной неподвижной фазы (Regis (*S*,*S*) Whelk-O® 1, 35 : 65 MeOH / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер повторно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)) с получением соединения примера 8, основного диастереомера, в виде бесцветного твердого вещества. Второй элюирующийся изомер повторно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)) с получением примера 9, второстепенного диастереомера, в виде бесцветного твердого вещества. Пример 8: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00–7,99 (м, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,26 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,94–2,81 (м, 2H), 2,71–2,55 (м, 2H),

2,44–2,21 (м, 5H), 2,19–2,09 (м, 1H), 2,09–1,91 (м, 2H), 1,91–1,66 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 1H), 1,30–1,15 (м, 2H), 0,61–0,42 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 658,3. Пример 9: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,29 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,95–2,81 (м, 2H), 2,71–2,54 (м, 2H), 2,43–2,21 (м, 5H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,08–1,90 (м, 2H), 1,90–1,65 (м, 3H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 1H), 1,31–1,14 (м, 2H), 0,62–0,42 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 658,3.

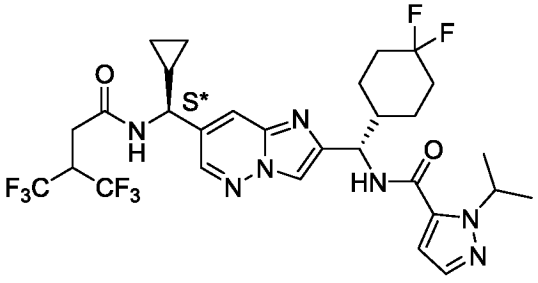
Пример 10

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 11

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

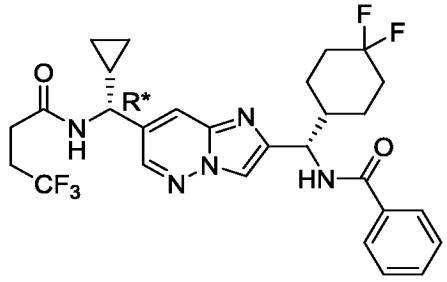


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 41) очищали с методом СФХ с использованием хиральной неподвижной

фазы (Regis (*S*,*S*) Whelk-O® 1, 30 : 70 MeOH (содержащий 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 10, основной диастереомер. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 11, второстепенный диастереомер. Пример 10: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97–7,92 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,31 (м, 1H), 5,19–5,10 (м, 1H), 4,35–4,28 (м, 1H), 4,27–4,13 (м, 1H), 2,90–2,75 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,90–1,69 (м, 3H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 8H), 1,23–1,17 (м, 1H), 0,63–0,48 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 664,3. Пример 11: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99–7,92 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,30 (м, 1H), 5,20–5,09 (м, 1H), 4,34–4,27 (м, 1H), 4,27–4,14 (м, 1H), 2,90–2,75 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,90–1,71 (м, 3H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,45–1,31 (м, 8H), 1,23–1,17 (м, 1H), 0,65–0,50 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 664,2.

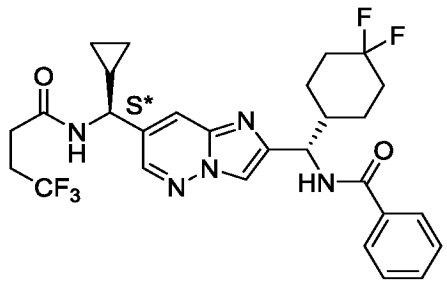
Пример 12

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



Пример 13

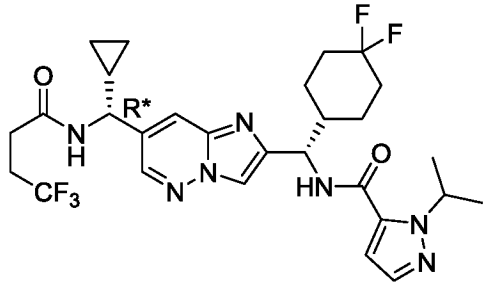
N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид (промежуточное соединение 42) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel CHIRALPAK® AD-H, 35 : 65 *i*-PrOH (содержащей 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 13, второстепенный диастереомер. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 12, основной диастереомер. Пример 12: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79–8,66 (м, 2H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95–7,91 (м, 1H), 7,90–7,85 (м, 2H), 7,55–7,50 (м, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 5,24–5,16 (м, 1H), 4,31–4,23 (м, 1H), 2,48–2,40 (м, 4H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,28–1,21 (м, 2H), 0,61–0,44 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 564,2. Пример 13: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94–7,90 (м, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,56–7,50 (м, 1H), 7,49–7,42 (м, 2H), 5,23–5,16 (м, 1H), 4,30–4,24 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,29–1,23 (м, 2H), 0,61–0,44 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 564,2.

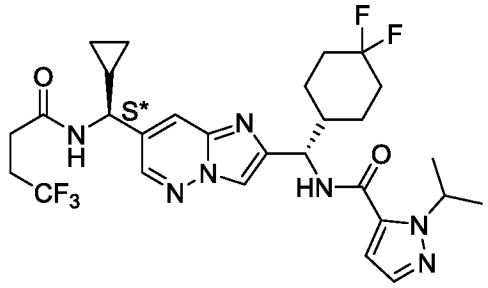
Пример 14

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 15

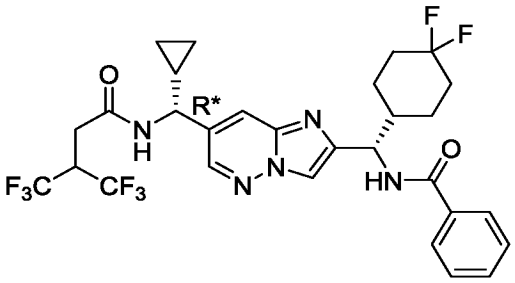
N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо-3-(метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 43) очищали с методом СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (*S*,*S*) Whelk-O® 1, 35 : 65 MeOH (содержащий 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 14, основной диастереомер. Второй элюирующийся изомер представлял собой, пример 15, второстепенный диастереомер. Пример 14: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79–8,70 (м, 2H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96–7,91 (м, 1H), 7,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,30 (м, 1H), 5,20–5,11 (м, 1H), 4,33–4,24 (м, 1H), 2,50–2,43 (м, 4H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,44–1,27 (м, 8H), 1,23–1,17 (м, 1H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,2. Пример 15: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79–8,68 (м, 2H), 8,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96–7,91 (м, 1H), 7,49 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,30 (м, 1H), 5,19–5,11 (м, 1H), 4,32–4,24 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,64–1,57 (м, 1H), 1,44–1,27 (м, 8H), 1,23–1,17 (м, 1H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,2.

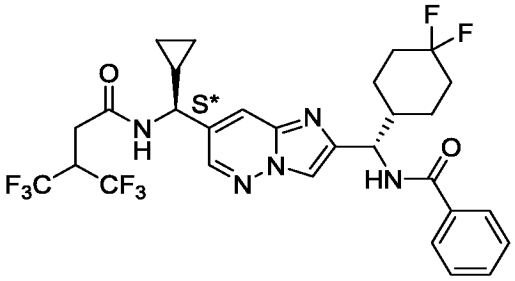
Пример 16

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



Пример 17

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид

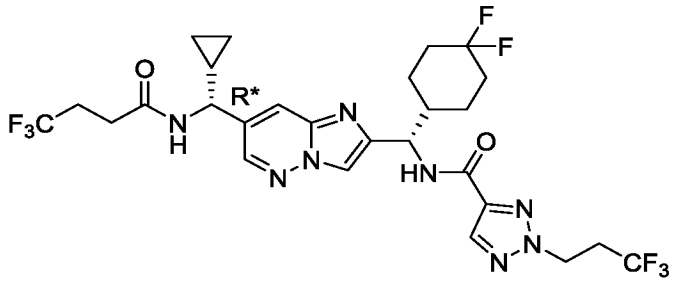


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид (промежуточное соединение 44) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (*S*,*S*) Whelk-O® 1, 35 : 65 EtOH (содержащей 0,1% (об./об.) 25% водного NH_3)/CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 16, основной диастереомер. Второй элюирующийся изомер представлял собой, пример 17, второстепенный диастереомер. Пример 16: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,91–7,85 (м, 2H), 7,57–7,51 (м, 1H), 7,50–7,43 (м, 2H), 5,24–5,16 (м, 1H), 4,34–4,28 (м, 1H), 4,27–4,13 (м, 1H), 2,90–2,75 (м, 2H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,07–1,69 (м, 5H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H), 0,63–0,50 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 632,3. Пример 17: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,23

(с, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 7,91–7,84 (м, 2H), 7,57–7,50 (м, 1H), 7,49–7,41 (м, 2H), 5,24–5,17 (м, 1H), 4,34–4,27 (м, 1H), 4,26–4,13 (м, 1H), 2,89–2,76 (м, 2H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,05–1,71 (м, 5H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,30–1,22 (м, 2H), 0,62–0,50 (м, 3H), 0,41–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 632,3.

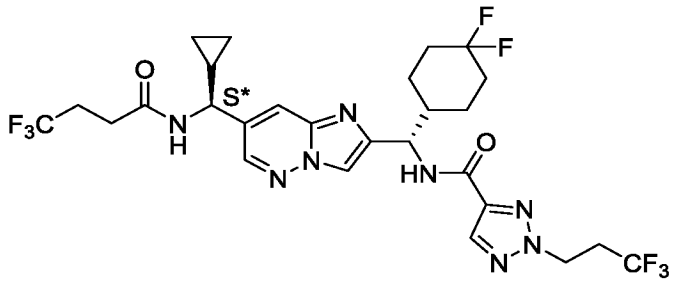
Пример 18

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Пример 19

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

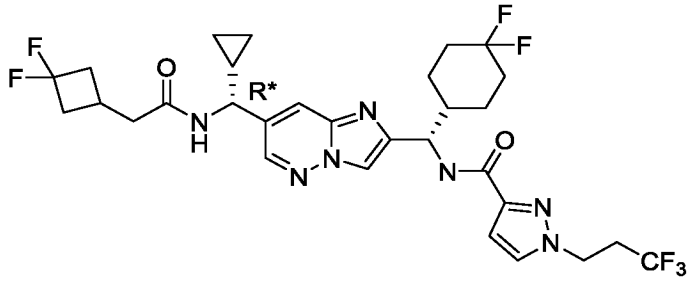


N-((*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 58) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IE, 5 мкм, 250 x 21 мм, подвижная фаза: 18% метанола, 82% CO_2, контроль при 220 нм), чтобы получить пару диастереомеров. Первую элюирующуюся фракцию конденсировали с получением примера 18, основного диастереомера в виде белого порошка. Вторую элюирующуюся фракцию конденсировали с получением примера 19, вспомогательного диастереомера в виде белого порошка. Пример 18: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 7,6 Гц,

1H), 8,52 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,25–8,23 (м, 2H), 7,97–7,91 (м, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,76 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,13–2,94 (м, 2H), 2,48–2,44 (м, 4H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,88 (уш. д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,58 (уш. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 1,40–1,13 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,3. Пример 19: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,59–8,45 (м, 2H), 8,28–8,17 (м, 2H), 8,04–7,85 (м, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,76 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,13–2,96 (м, 2H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,58 (уш. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,41–1,17 (м, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,41–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,4.

Пример 20

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид

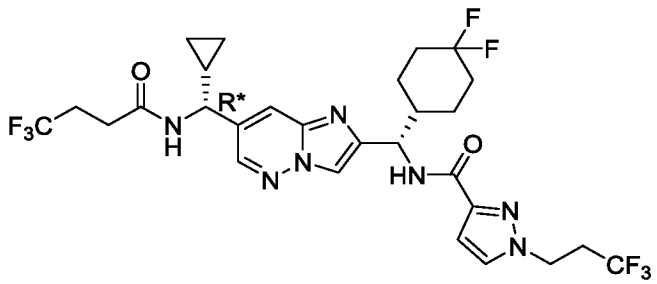


N-((*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 59) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 40% изопропанола (0,1% DEA / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Второе элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD,) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93–7,83 (м, 1H), 7,75 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,50 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,95–2,83 (м, 2H), 2,78–2,64 (м, 2H), 2,56–2,46 (м, 3H), 2,39–2,16 (м, 3H), 2,15–1,96 (м, 3H), 1,91–1,69 (м, 2H), 1,68–1,60 (м, 1H),

1,56–1,34 (м, 2H), 1,32–1,23 (м, 1H), 0,77–0,68 (м, 2H), 0,56–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 658,3.

Пример 21

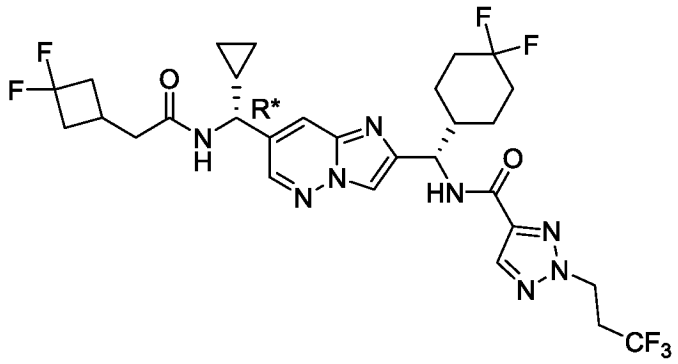
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 60) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 30% метанола (0,1% DEA / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Второе элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD,) δ 8,48 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,79–7,64 (м, 1H), 6,75 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,55–4,42 (м, 2H), 4,29 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,96–2,83 (м, 2H), 2,62–2,44 (м, 4H), 2,27–1,95 (м, 4H), 1,90–1,68 (м, 2H), 1,66–1,60 (м, 1H), 1,57–1,34 (м, 2H), 1,33–1,23 (м, 1H), 0,77–0,68 (м, 2H), 0,55–0,49 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 650,3.

Пример 22

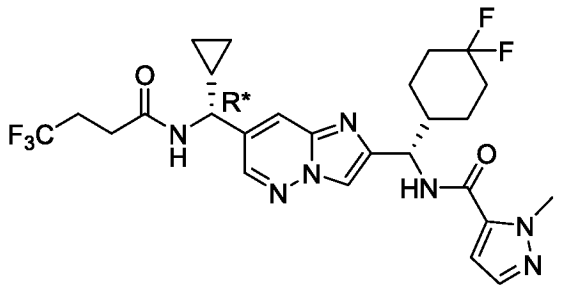
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 61) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (AD-H 3 x 25 см, подвижная фаза: 30% этанола / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Второе элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,17 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,76 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,13–2,97 (м, 2H), 2,69–2,60 (м, 2H), 2,39 (уш. с, 3H), 2,35–2,23 (м, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,64–1,54 (м, 1H), 1,42–1,15 (м, 3H), 0,62–0,42 (м, 3H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,3.

Пример 23

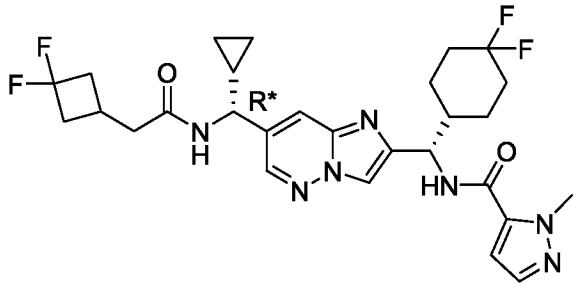
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 62) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 25% метанола / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72–8,68 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,64–1,57 (м, 1H), 1,43–1,15 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,40–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 658,3.

Пример 24

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

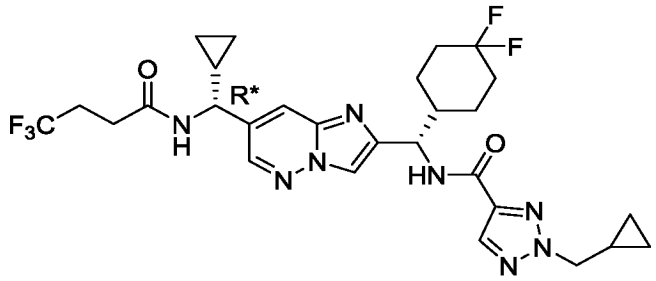


N-((*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 63) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 30% метанола / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,70–2,54 (м, 2H), 2,44–2,36 (м, 3H), 2,36–2,14 (м, 3H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,93–1,67 (м, 3H), 1,65–1,55

(м, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H), 1,31–1,17 (м, 2H), 0,62–0,42 (м, 3H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 576,3.

Пример 25

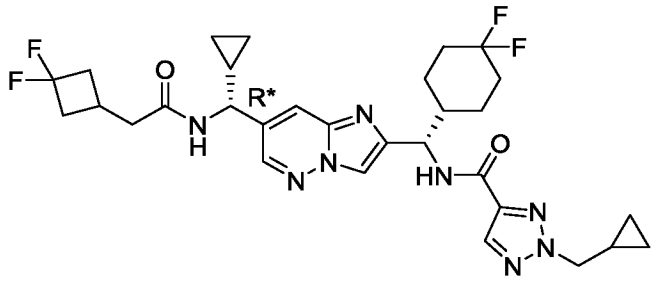
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 64) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 35% метанола (DEA) / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,85–1,66 (м, 2H), 1,62–1,53 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 2H), 1,29–1,17 (м, 2H), 0,61–0,47 (м, 5H), 0,45–0,34 (м, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,3.

Пример 26

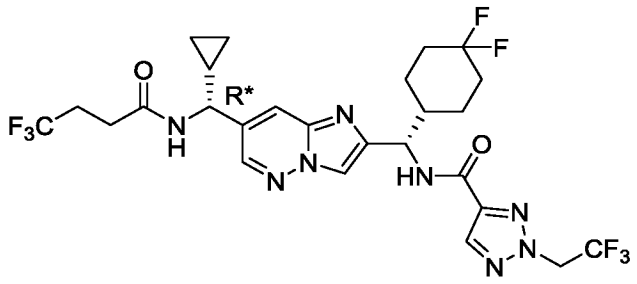
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 65) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 35% метанола (DEA) / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,51–8,44 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,43–2,36 (м, 3H), 2,35–2,23 (м, 2H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,85–1,66 (м, 2H), 1,62–1,54 (м, 1H), 1,39–1,30 (м, 2H), 1,29–1,16 (м, 2H), 0,61–0,50 (м, 4H), 0,50–0,45 (м, 1H), 0,45–0,40 (м, 2H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 617,3.

Пример 27

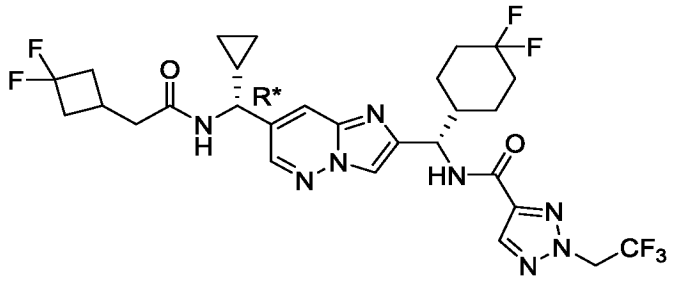
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил (4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил (4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 66) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Welk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 30% метанола / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,63 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,64 (кв, *J* = 8,9 Гц, 2H), 5,18 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,62–1,54 (м, 1H), 1,40–1,17 (м, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 637,2.

Пример 28

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил) ацетамидо)метил)имидазо [1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

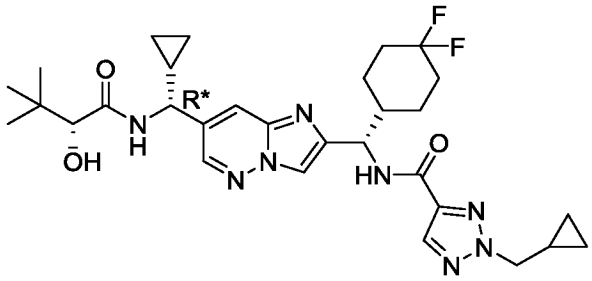


N-((*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 67) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Welk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 35% метанола / CO_2, 100 бар, 65 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,64 (кв, *J* = 8,9 Гц, 2H), 5,18 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,44–2,36 (м, 3H), 2,36–2,23 (м, 2H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,94–1,85 (м, 1H), 1,85–1,66 (м, 2H),

1,62–1,54(м, 1H), 1,43–1,30 (м, 1H), 1,30–1,15 (м, 2H), 0,61–0,50 (м, 2H), 0,50–0,44 (м, 1H), 0,40–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,3.

Пример 29

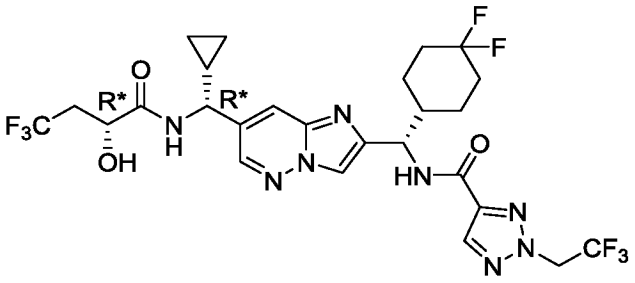
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*R*)-2-гидрокси-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



N-((*S*)-(7-(циклопропил((*R*)-2-гидрокси-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 68) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 30% изопропанола (0,1% DEA) / CO_2, 100 бар, 60 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением пары диастереомеров. Первое элюирующееся соединение конденсировали с получением указанного в заголовке соединения, основного диастереомера, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,58 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,24 (т, *J* = 9,1 Гц, 1H), 3,54 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,84–1,66 (м, 2H), 1,64–1,54 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 3H), 1,28–1,19 (м, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,59–0,50 (м, 5H), 0,45–0,39 (м, 2H), 0,34–0,28 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,3.

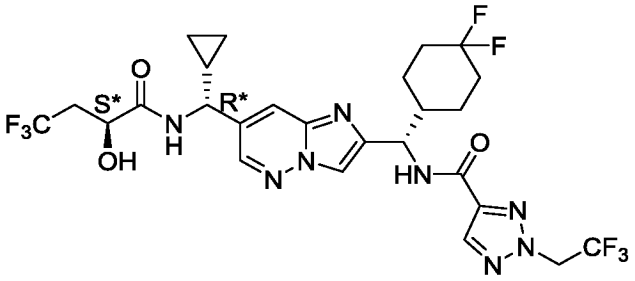
Пример 30

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-2-гидроксибутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Пример 31

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-2-гидроксибутанамидо)метил)имидазо [1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



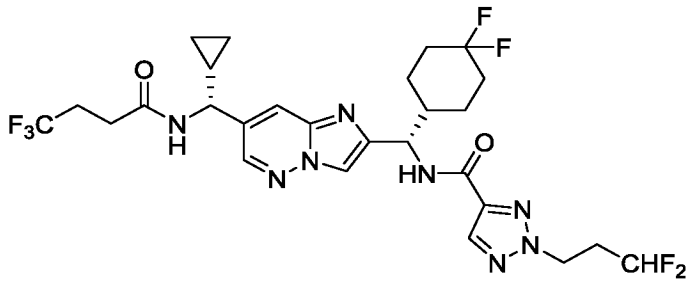
N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифтор-2-гидроксибутанамидо)метил)имидазо [1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

(Промежуточное соединение 69) разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (S,S) 2 x 25 см, подвижная фаза: 30% изопропанола (0,1% DEA) / CO_2, 100 бар, 60 мл/мин, контроль при 220 нм) с получением набора из четырех диастереомеров. Первую элюирующуюся фракцию конденсировали с получением примера 30, со-основного диастереомера, в виде белого порошка. Третью элюирующуюся фракцию конденсировали с получением примера 31, соосновного диастереомера, в виде белого порошка. Пример 30: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,62 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,64 (кв, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,18 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,26–4,16 (м, 2H), 2,76–2,60 (м, 1H), 2,22–2,10 (м, 1H), 2,10–

1,94 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,83–1,67 (м, 2H), 1,63–1,54 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 2H), 1,31–1,16 (м, 2H), 0,63–0,47 (м, 3H), 0,40–0,30 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 653,2. Пример 31: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,16 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,64 (кв, J = 8,9 Гц, 2H), 5,18 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,32–4,16 (м, 2H), 2,71–2,57 (м, 1H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,84–1,66 (м, 2H), 1,62–1,53 (м, 1H), 1,47–1,32 (м, 2H), 1,31–1,18 (м, 2H), 0,61–0,46 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 653,2.

Пример 32

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

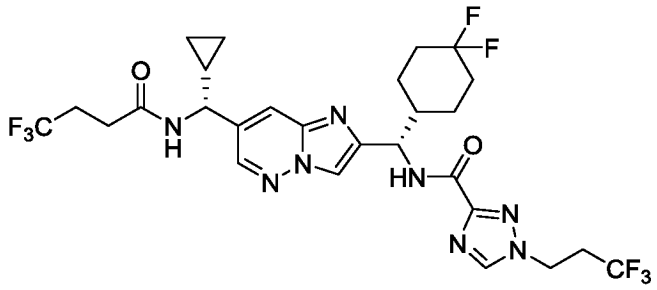


Во флакон помещали брусок для перемешивания, 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (54 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 102), HATU (110 мг, 0,28 ммоль) и DMF (1 мл). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51) и основание Хюнига (0,075 мл, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь выливали поверх воды и разводили этилацетатом. Слои разделяли, водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором LiCl, затем солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны). Фракции, содержащие продукт, конденсировали в стеклообразное твердое вещество. Материал дополнительно очищали с помощью основной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini® 5 μM C18 110 Å, 150 x 21,2 мм, 0–100% ацетонитрила / воды (с 20 мМ

NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,54–8,48 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97–7,94 (м, 1H), 6,37–6,05 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,49–2,43 (м, 4H), 2,21–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,85–1,66 (м, 2H), 1,62–1,54 (м, 1H), 1,42–1,30 (м, 1H), 1,29–1,17 (м, 2H), 0,61–0,55 (м, 1H), 0,55–0,46 (м, 2H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,3.

Пример 33

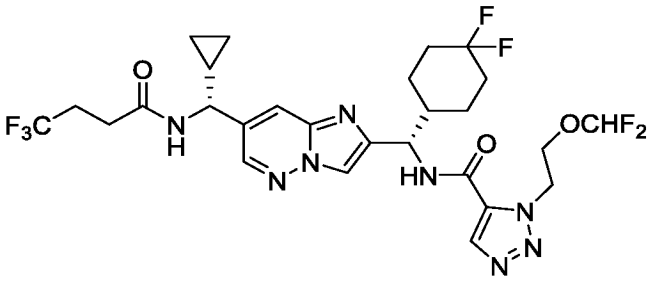
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 32 с использованием 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 153) вместо 2-(3,3 -дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 3,05–2,86 (м, 2H), 2,54 (уш. с, 1H), 2,49–2,44 (м, 3H), 2,18–2,06 (м, 1H), 2,06–1,91 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,83–1,64 (м, 2H), 1,63–1,53 (м, 1H), 1,39–1,27 (м, 1H), 1,26–1,16 (м, 2H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,3.

Пример 34

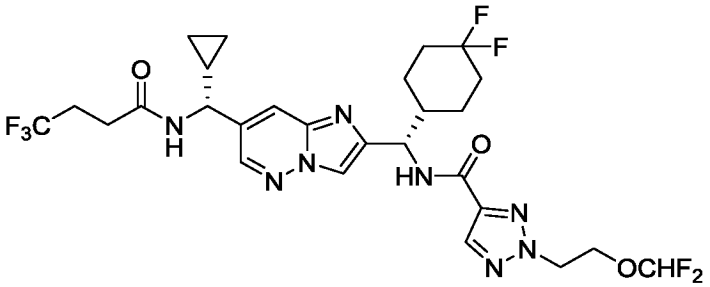
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 32 с использованием 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 112) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,15 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,83–6,15 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,99–4,75 (м, 2H), 4,32–4,17 (м, 3H), 2,56–2,53 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 3H), 2,26–2,13 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,84–1,67 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 1H), 1,32–1,15 (м, 2H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 649,3.

Пример 35

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2-(дифторметокси)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



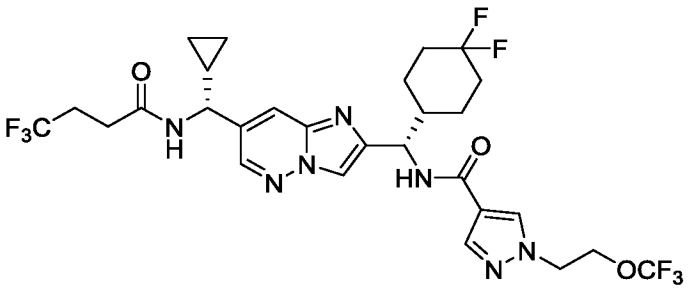
Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 32 с использованием 2-(2-(дифторметокси)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 109) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-

карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,55–8,47 (м, 2H), 8,26–8,21 (м, 2H), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92–6,28 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,75 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 3H), 2,22–2,10 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,84–1,64 (м, 2H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,42–1,28 (м, 1H), 1,27–1,13 (м, 2H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H).

МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 649,3.

Пример 36

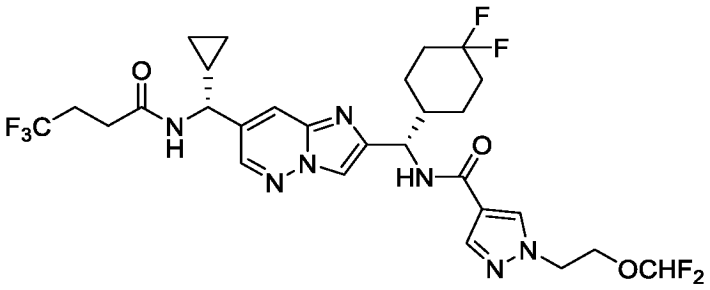
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 32 с использованием 1–(2–(трифторметокси)этил)–1*H*–пиразол–4–карбоновой кислоты (промежуточное соединение 98) вместо 2–(3,3–дифторпропил)–2*H*–1,2,3–триазол–4–карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,35–8,28 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,46 (с, 4H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 3H), 2,21–2,09 (м, 1H), 2,08–1,91 (м, 2H), 1,90–1,66 (м, 3H), 1,64–1,55 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 1H), 1,30–1,14 (м, 2H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,14–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 666,3.

Пример 37

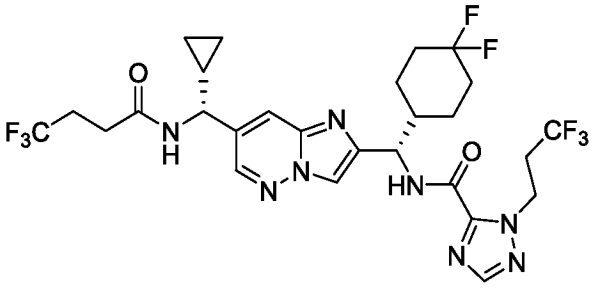
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 32 с использованием 1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 100) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (т, J = 78,3 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,41–4,32 (м, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,48–2,43 (м, 3H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,91 (м, 2H), 1,90–1,67 (м, 3H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,42–1,31 (м, 1H), 1,29–1,15 (м, 2H), 0,61–0,44 (м, 3H), 0,40–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 648,3.

Пример 38

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

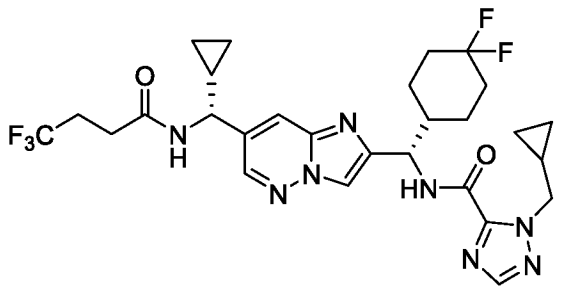


Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,218 ммоль, промежуточное соединение 51), MeCN (2 мл),

HOBt (31 мг, 0,23 ммоль) и 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновую кислоту (48 мг, 0,23 ммоль, промежуточное соединение 96). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли EDCI (44 мг, 0,23 ммоль) и основание Хюнига (0,056 мл, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 40 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду и разводили этилацетатом. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали в стекловидное твердое вещество. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны). Фракции, содержащие продукт, конденсировали в маслянистое твердое вещество. Материал дополнительно очищали с помощью основной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini® 5 μM C18 110 Å, 150 x 21,2 мм, 0–100% ацетонитрила / воды (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,86 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 3,00–2,77 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,48–2,43 (м, 3H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,84–1,65 (м, 2H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,40–1,28 (м, 1H), 1,28–1,15 (м, 2H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,3.

Пример 39

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

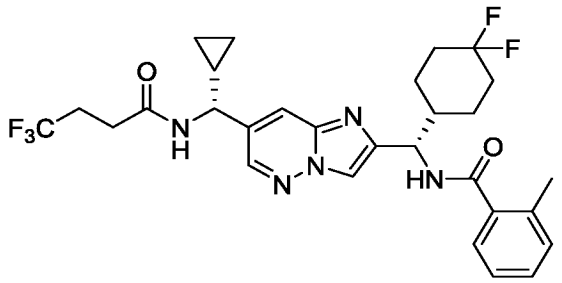


Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 38 с использованием 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 94) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-

карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,13 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 3H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,92–1,86 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,64–1,55 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 3H), 0,62–0,48 (м, 3H), 0,47–0,42 (м, 2H), 0,41–0,31 (м, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,3.

Пример 40

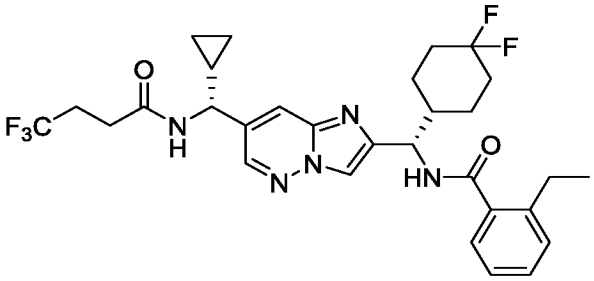
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 38 с использованием 2-метилбензойной кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,26–7,20 (м, 2H), 5,25–5,20 (м, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,49–2,44 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,18–2,08 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,87–1,77 (м, 2H), 1,76–1,64 (м, 2H), 1,50–1,27 (м, 2H), 1,26–1,16 (м, 1H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,2.

Пример 41

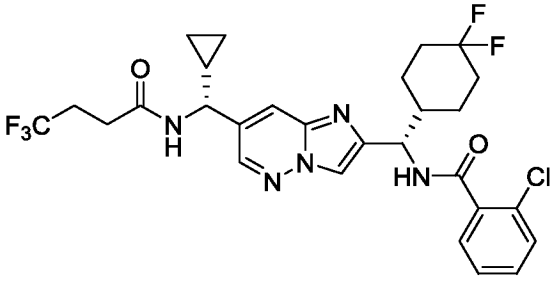
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 38 с использованием 2-этилбензойной кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72–8,67 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,32–7,16 (м, 3H), 5,25–5,20 (м, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,73–2,59 (м, 2H), 2,54–2,51 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 3H), 2,17–2,08 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,86–1,76 (м, 2H), 1,75–1,64 (м, 2H), 1,48–1,28 (м, 2H), 1,25–1,16 (м, 1H), 1,09 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592.

Пример 42

2-хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид

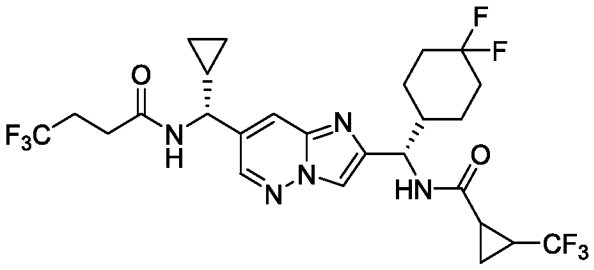


Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 38 с использованием 2-хлорбензойной кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99–7,83 (м, 1H), 7,52–7,48 (м, 1H), 7,47–7,36 (м, 3H), 5,31–5,14 m, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,48–2,44 (м, 3H), 2,19–2,08 (м, 1H), 2,06–1,96 (м, 2H), 1,87–1,65 (м, 4H), 1,51–1,33 (м, 2H), 1,26–

1,15 (м, 1H), 0,62–0,47 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,1.

Пример 43

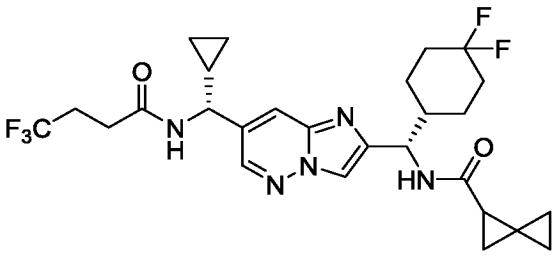
(Транс-1,2)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием рацемической транс-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил) метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения соединения пары диастереомеров в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (дд, J = 2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88–7,84 (м, 1H), 5,13–5,04 (м, 1H), 4,31–4,23 (м, 1H), 2,63–2,41 (м, 4H), 2,25–2,16 (м, 1H), 2,16–1,94 (м, 4H), 1,93–1,56 (м, 4H), 1,53–1,13 (м, 5H), 0,77–0,65 (м, 2H), 0,56–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,4.

Пример 44

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)спиро[2,2]пентан-1-карбоксамид

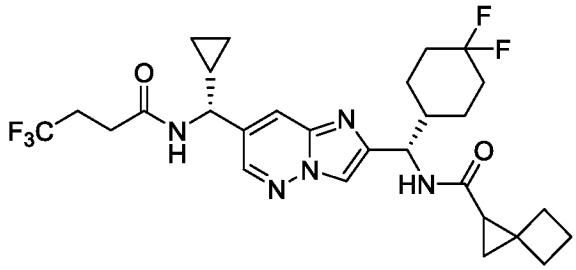


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36–8,27 (м, 1H), 7,86–7,72 (м, 2H), 6,39 (дд, *J* = 13,0, 8,7 Гц, 1H), 6,07 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,15 (тд, *J* = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 4,33 (дт, *J* = 9,1, 7,4 Гц, 1H), 2,59–2,42 (м, 3H), 2,19–2,08 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,93–1,81 (м, 2H), 1,79–1,60 (м, 3H), 1,50–1,11 (м, 4H), 1,06–0,96 (м, 1H), 0,95–0,81 (м, 3H), 0,81–0,70 (м, 2H), 0,57–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 554,3.

Пример 45

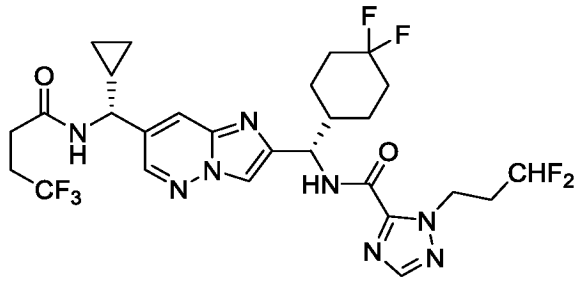
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)спиро[2,3]гексан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием спиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (дд, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,88–7,76 (м, 2H), 6,44 (дд, *J* = 14,5, 8,7 Гц, 1H), 6,15–6,04 (м, 1H), 5,23–5,08 (м, 1H), 4,39–4,27 (м, 1H), 2,62–2,41 (м, 4H), 2,27–1,83 (м, 7H), 1,81–1,55 (м, 4H), 1,53–1,38 (м, 1H), 1,38–1,11 (м, 4H), 0,97–0,83 (м, 1H), 0,81–0,69 (м, 2H), 0,57–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 568,2.

Пример 46

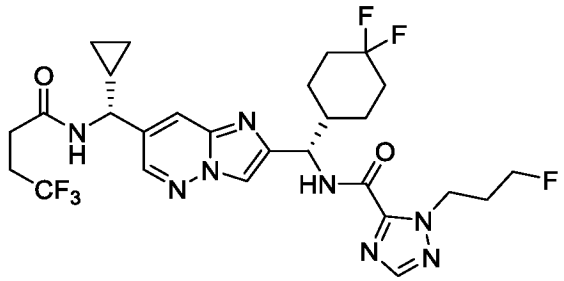
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Во флакон для микроволновой печи добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (25 мг, 0,054 ммоль, промежуточное соединение 51), метил-1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (17 мг, 0,082 ммоль, промежуточное соединение 78) и толуол (2 мл). Затем по каплям добавляли $AlMe_3$ (0,11 мл, 0,22 ммоль, 2 М в толуоле) и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 Н водным раствором HCl. Смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали 1 Н водным раствором HCl (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл), затем органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37–8,16 (м, 2H), 7,89–7,79 (м, 3H), 7,46–7,52 (м, 1H), 6,14–5,84 (м, 2H), 5,20 (дд, *J* = 9,1, 7,6 Гц, 1H), 5,11–4,82 (м, 2H), 4,35–4,26 (м, 1H), 2,50–2,40 (м, 3H), 2,19–1,88 (м, 5H), 1,78–1,26 (м, 6H), 1,19–1,12 (м, 1H), 0,77–0,71 (м, 2H), 0,53–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 633,2.

Пример 47

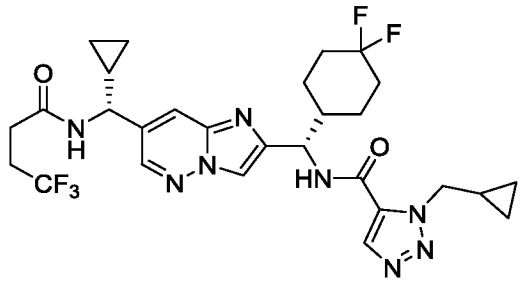
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Смесь *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51), 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновая кислота (43 мг, 0,25 ммоль, промежуточное соединение 80), HOBt (31 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (45 µL, 0,26 ммоль) и ACN (2,4 мл) перемешивали до однородного состояния. Затем добавляли EDCI (44 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем при 40 °C в течение 18,5 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,87–7,81 (м, 3H), 6,12 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,20 (дд, *J* = 9,1, 7,6 Гц, 1H), 4,87–4,76 (м, 2H), 4,49 (дт, *J* = 46,9, 5,7 Гц, 2H), 4,31 (дд, *J* = 9,5, 6,9 Гц, 1H), 2,50–2,43 (м, 2H), 2,33–2,23 (м, 2H), 2,19–1,87 (м, 6H), 1,80–1,60 (м, 3H), 1,56–1,33 (м, 2H), 1,18–1,10 (м, 1H), 0,78–0,68 (м, 2H), 0,53–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 615,3.

Пример 48

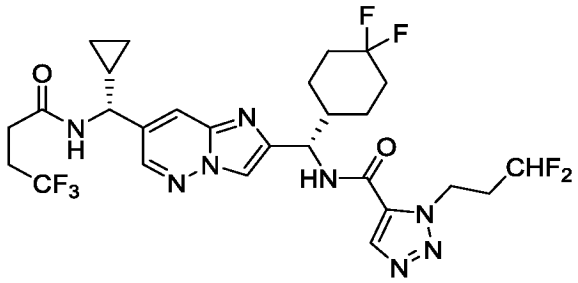
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Смесь 1-(циклопропилметил) -1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (47 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 82), HATU (110 мг, 0,28 ммоль), DIPEA (75 μL, 0,44 ммоль) и DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино (4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого смесь разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл), а затем органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,88–7,83 (м, 2H), 7,34 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,44 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,29–5,20 (м, 1H), 4,63–4,53 (м, 2H), 4,35–4,28 (м, 1H), 2,57–2,44 (м, 4H), 2,21–2,05 (м, 3H), 2,00–1,94 (м, 1H), 1,80–1,60 (м, 3H), 1,56–1,46 (м, 1H), 1,44–1,30 (м, 2H), 1,23–1,16 (м, 1H), 0,79–0,70 (м, 2H), 0,56–0,42 (м, 6H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 609,3.

Пример 49

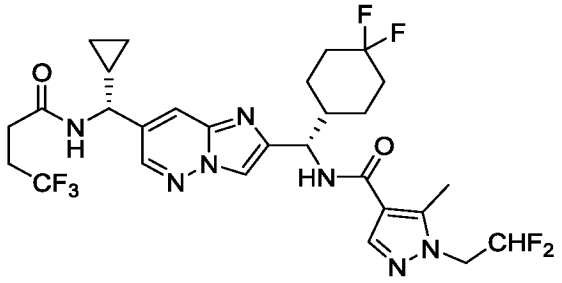
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 84) вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 1H), 7,84–7,80 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,31 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,96 (тт, *J* = 55,8, 4,3 Гц, 1H), 5,24 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,92 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4,35–4,27 (м, 1H), 2,57–2,45 (м, 6H), 2,19–2,12 (м, 1H), 2,08–2,03 (м, 2H), 1,99–1,93 (м, 1H), 1,80–1,61 (м, 3H), 1,56–1,47 (м, 1H), 1,39–1,29 (м, 1H), 1,22–1,15 (м, 1H), 0,78–0,71 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 633,3.

Пример 50

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

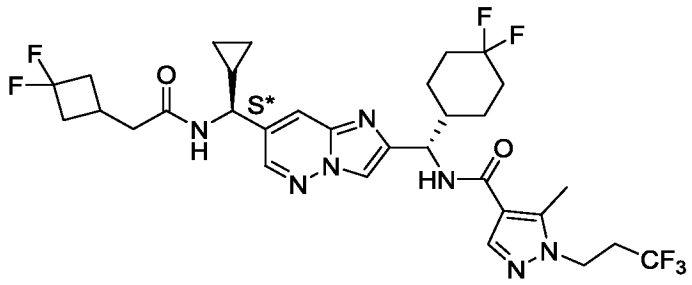


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-5-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР

(500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86–7,81 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 6,74 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,21–5,95 (м, 2H), 5,29–5,23 (м, 1H), 4,40 (тд, *J* = 13,2, 4,4 Гц, 2H), 4,35–4,30 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,56–2,45 (м, 4H), 2,17–1,94 (м, 4H), 1,79–1,64 (м, 3H), 1,56–1,46 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,20–1,13 (м, 1H), 0,80–0,71 (м, 2H), 0,54–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 632,3.

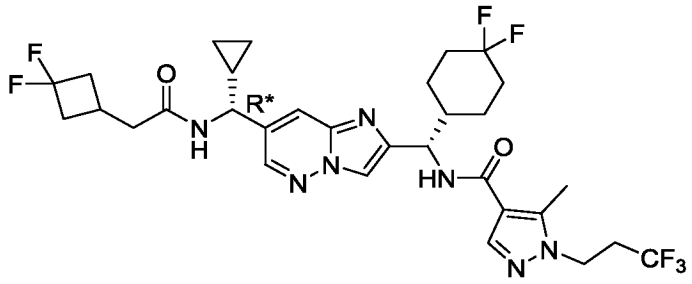
Пример 51

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Пример 52

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

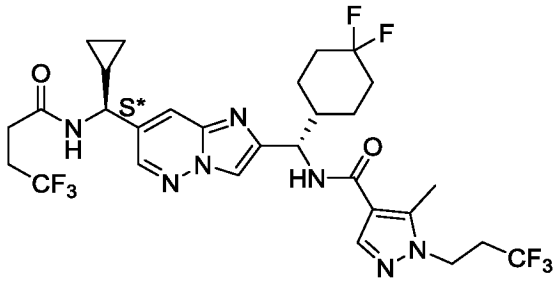


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 91) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (R,R) (2 x 25 см), 20% EtOH (0,1% DEA) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 51, второстепенный диастереомер, в виде белого твердого вещества. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 52, основной диастереомер, в виде белого твердого вещества. Пример 51: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H),

4,38 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 10,8, 7,0 Гц, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,53–2,48 (м, 3H), 2,38–1,96 (м, 6H), 1,90–1,61 (м, 3H), 1,55–1,21 (м, 3H), 0,75–0,69 (м, 2H), 0,54–0,47 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 672,3. Пример 52: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,25–5,04 (м, 1H), 4,38 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 10,8, 7,0 Гц, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,53–2,48 (м, 3H), 0,75–0,69 (м, 2H), 0,49 (уш. т, J = 4,5 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 672,3.

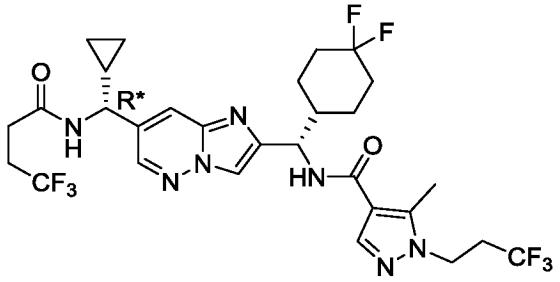
Пример 53

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



Пример 54

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

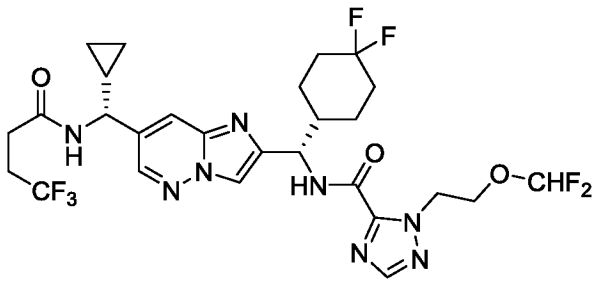


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 92) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-01 (R,R) (2 x 25 см), 20% MeOH (0,1% DEA) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 53, второстепенный диастереомер, в виде белого твердого вещества. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 54, основной

диастереомер, в виде белого твердого вещества. Пример 53: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,09 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4,14 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,55–2,30 (м, 7H), 2,08–1,81 (м, 4H), 1,73–1,46 (м, 3H), 1,41–0,98 (м, 4H), 0,64–0,50 (м, 2H), 0,43–0,32 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 664,3. Пример 54: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,37 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4,29 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,84–2,71 (м, 2H), 2,60–2,57 (м, 1H), 2,57–2,54 (м, 4H), 2,54–2,45 (м, 2H), 2,22–1,95 (м, 4H), 1,86–1,59 (м, 3H), 1,54–1,33 (м, 2H), 1,29–1,21 (м, 1H), 0,75–0,66 (м, 2H), 0,54–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 664,3.

Пример 55

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

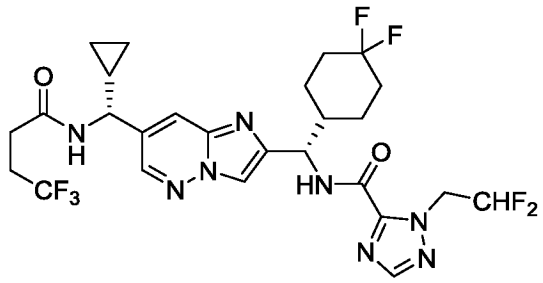


В флакон для микроволновой обработки добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино (4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51) и толуол (7,3 мл). Затем по каплям добавляли $AlMe_3$ (0,44 мл, 0,87 ммоль, 2 М в толуоле) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После этого добавляли метил-1-(2-(дифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (60 мг, 0,27 ммоль, промежуточное соединение 120) и смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 1 Н водным раствором HCl. Смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали 1 Н водным раствором HCl (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл), затем органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с последующей препаративной ВЭЖХ

(Xbridge C18, 30–100% ACN / 0,05% водный раствор TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60–8,53 (м, 1H), 8,50–8,17 (м, 2H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,69–7,62 (м, 1H), 6,11 (т, *J* = 73,8 Гц, 1H), 5,23–5,14 (м, 1H), 4,94–4,84 (м, 2H), 4,32–4,20 (м, 3H), 2,54–2,40 (м, 4H), 2,25–2,20 (м, 1H), 2,05–2,00 (м, 2H), 1,84–1,60 (м, 3H), 1,53–1,33 (м, 2H), 1,27–1,11 (м, 2H), 0,74–0,68 (м, 2H), 0,52–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 649,2.

Пример 56

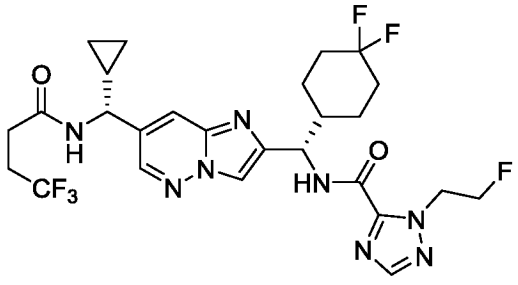
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 46 с использованием метил 1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 113) вместо метил 1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35–8,24 (м, 2H), 7,93–7,77 (м, 3H), 7,39–7,30 (м, 1H), 6,16 (тт, *J* = 55,4, 4,3 Гц, 1H), 5,20–5,11 (м, 1H), 5,04 (тд, *J* = 13,0, 4,3 Гц, 2H), 4,31–4,20 (м, 1H), 2,53–2,38 (м, 5H), 2,12–1,91 (м, 3H), 1,76–1,58 (м, 3H), 1,52–1,33 (м, 2H), 1,19–1,08 (м, 1H), 0,71–0,63 (м, 2H), 0,50–0,38 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 619,0.

Пример 57

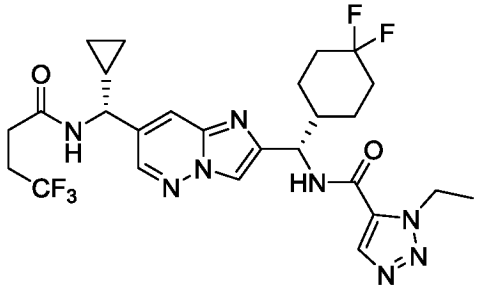
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 46 с использованием метил 1-(2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 114) вместо метил 1-(3,3-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,2 Гц, 2H), 6,09 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,19 (дд, *J* = 9,1, 7,6 Гц, 1H), 5,07–4,95 (м, 2H), 4,89–4,72 (м, 2H), 4,34–4,27 (м, 1H), 2,55–2,45 (м, 4H), 2,19–1,93 (м, 4H), 1,75–1,61 (м, 3H), 1,55–1,34 (м, 2H), 1,20–1,11 (м, 1H), 0,81–0,69 (м, 2H), 0,54–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 601,0.

Пример 58

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

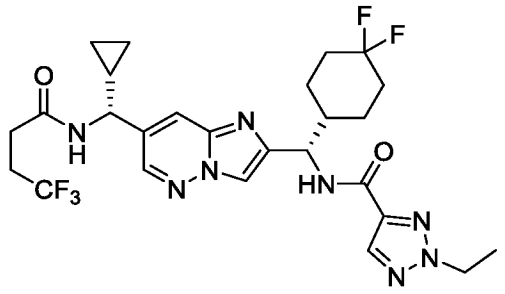


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 47 с использованием 1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,85–7,82 (м, 1H), 7,40 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,46 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,28–5,20 (м, 1H), 4,76 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,34–4,27 (м,

1H), 2,57–2,44 (м, 4H), 2,21–2,04 (м, 3H), 2,00–1,93 (м, 1H), 1,82–1,53 (м, 4H), 1,53–1,49 (м, 3H), 1,39–1,29 (м, 1H), 1,22–1,13 (м, 1H), 0,78–0,70 (м, 2H), 0,55–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 59

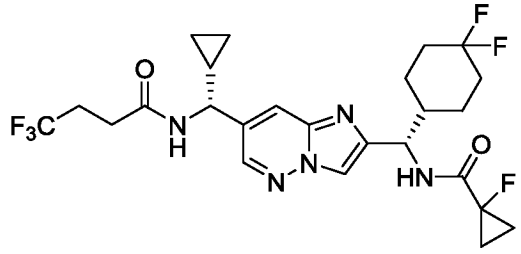
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 47 с использованием 2-этил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и перемешиванием при 40 °C в течение 1,5 ч вместо 18,5 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры в течение 18 ч, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,53 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,22 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,34–5,25 (м, 1H), 4,47 (кв, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,34–4,28 (м, 1H), 2,55–2,45 (м, 4H), 2,17–1,94 (м, 4H), 1,72–1,63 (м, 2H), 1,58 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,54–1,36 (м, 2H), 1,19–1,11 (м, 1H), 0,78–0,69 (м, 2H), 0,53–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 60

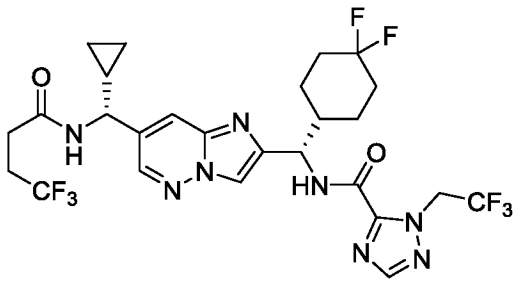
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86–7,82 (м, 2H), 6,05 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,21–5,12 (м, 1H), 4,36–4,29 (м, 1H), 2,59–2,43 (м, 4H), 2,21–2,00 (м, 3H), 2,00–1,90 (м, 1H), 1,82–1,58 (м, 4H), 1,54–1,43 (м, 1H), 1,42–1,20 (м, 5H), 1,19–1,11 (м, 1H), 0,81–0,67 (м, 2H), 0,56–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,1.

Пример 61

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

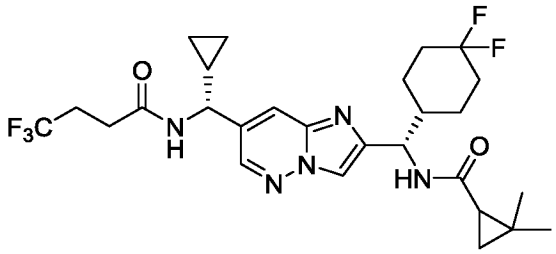


В флакон для микроволновой печи добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 51), метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (43 мг, 0,2 ммоль, промежуточное соединение 116) и толуол (5,5 мл). Затем по каплям добавляли $AlMe_3$ (0,33 мл, 0,65 ммоль, 2 М в толуоле) и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,30–8,27 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,84–7,80 (м, 1H), 7,00 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H),

5,46–5,34 (м, 2H), 5,20–5,14 (м, 1H), 4,33–4,26 (м, 1H), 2,53–2,42 (м, 4H), 2,20–2,08 (м, 3H), 2,07–2,01 (м, 1H), 1,97–1,91 (м, 1H), 1,70–1,62 (м, 2H), 1,52–1,33 (м, 2H), 1,18–1,09 (м, 1H), 0,74–0,65 (м, 2H), 0,51–0,39 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 637,2.

Пример 62

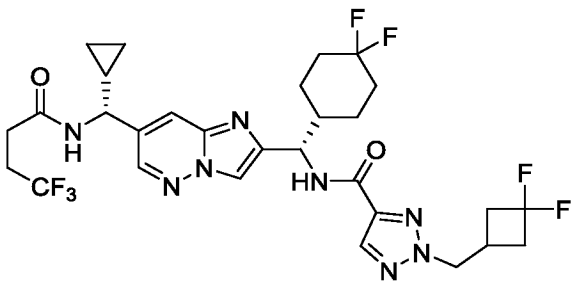
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,00–7,96 (м, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 5,16–5,06 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,61–2,41 (м, 4H), 2,18–1,94 (м, 3H), 1,91–1,54 (м, 4H), 1,53–1,31 (м, 2H), 1,31–1,21 (м, 1H), 1,21–1,00 (м, 7H), 0,79–0,66 (м, 4H), 0,53–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 556,2.

Пример 63

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

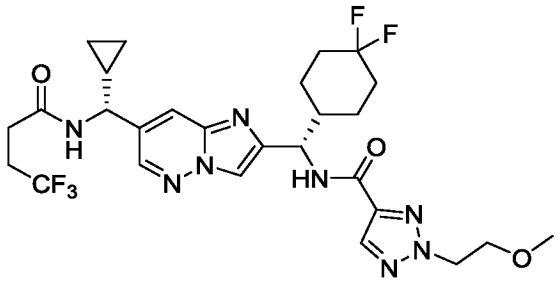


Во флакон помещали брусок для перемешивания, 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (62 мг, 0,29 ммоль, промежуточное соединение 119), HATU (110 мг, 0,28 ммоль), DIPEA (0,075 мл, 0,44 ммоль) и DMF (1 мл, 12,91

ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 мин, затем *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (100 мг, 0,218 ммоль, промежуточное соединение 51) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,53–8,47 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99–7,92 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,78–2,63 (м, 3H), 2,48–2,41 (м, 6H), 2,22–2,10 (м, 1H), 2,09–1,64 (м, 5H), 1,63–1,53 (м, 1H), 1,42–1,14 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,3.

Пример 64

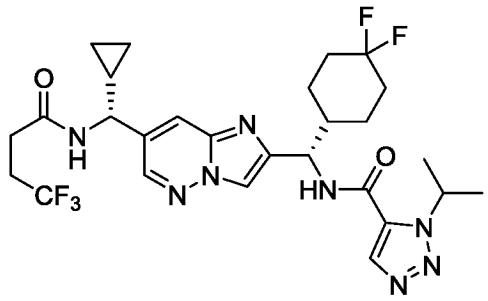
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2-метоксиметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 2-(2-метоксиэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 108) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,53–8,44 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,69–4,59 (м, 2H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,84 (дд, J = 5,6, 4,8 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,48–2,42 (м, 5H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,63 (м, 4H), 1,64–1,52 (м, 1H), 1,42–1,14 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 613,3.

Пример 65

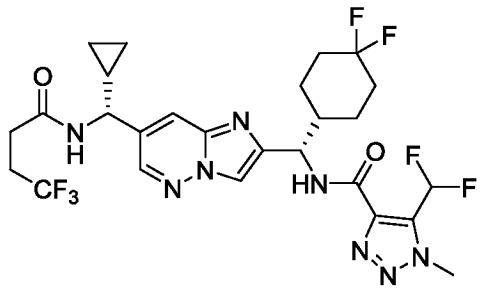
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 3-изопропил-3*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97–7,89 (м, 1H), 5,45–5,31 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,93–1,67 (м, 3H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,52–1,44 (м, 6H), 1,45–1,15 (м, 3H), 0,63–0,31 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,3.

Пример 66

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

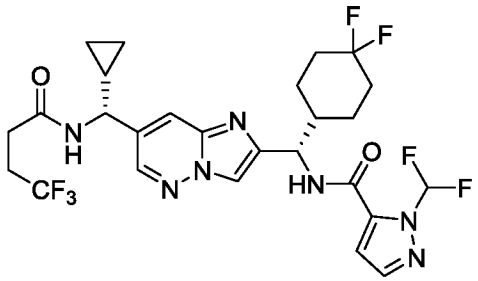


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H

ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,11–1,64 (м, 5H), 1,65–1,54 (м, 1H), 1,42–1,13 (м, 3H), 0,62–0,44 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 619,2.

Пример 67

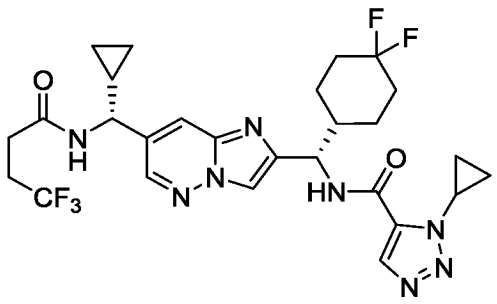
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,58–8,49 (м, 1H), 8,44–8,11 (м, 2H), 7,91 (д, J = 23,7 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,13 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,41 (м, 4H), 2,33–1,55 (м, 7H), 1,49–1,14 (м, 3H), 0,69–0,32 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,2.

Пример 68

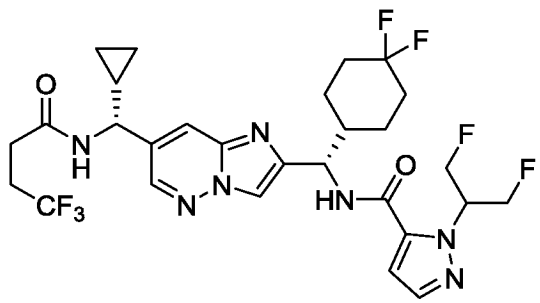
1-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,34–4,25 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,10–1,57 (м, 5H), 1,47–1,03 (м, 8H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,3.

Пример 69

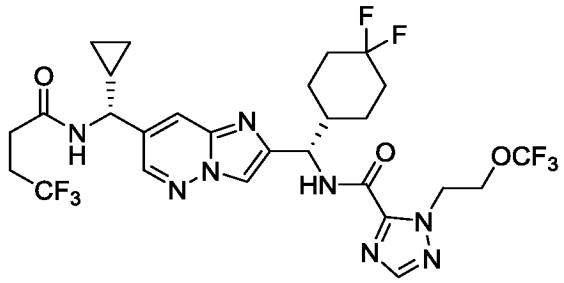
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 115) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97–7,90 (м, 1H), 7,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,03–5,85 (м, 1H), 5,14 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,94–4,66 (м, 4H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,48–2,43 (м, 4H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,06–1,92 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 3H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,45–1,13 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 632,2.

Пример 70

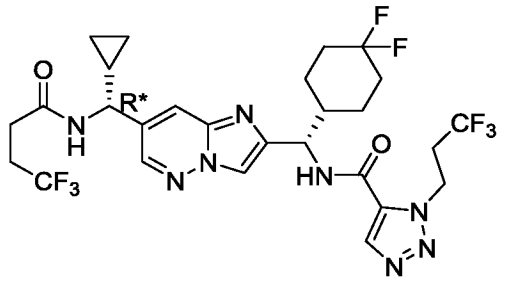
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



В флакон для микроволновой обработки добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (50 мг, 0,11 ммоль, промежуточное соединение 51), метил 1-(2-(трифторметокси)этил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (39 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 121) и толуол (4 мл). Затем по каплям добавляли $AlMe_3$ (0,22 мл, 0,44 ммоль, 2 М в толуоле) и закрывали флакон. Полученную смесь нагревали до 90 °С в течение 1 ч. Затем реакцию гасили водой и подкисляли 0,2 М водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали DCM, солевым раствором и EtOAc. Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали через слой Celite® и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны) и основной обращенно-фазовый ВЭЖХ (колонка ISCO ACCQ Prep, Gemini Prep NX-C18, 5 мкм, 21,5 x 150 мм, градиент 10–70% ацетонитрила: 20 мМ гидроксида аммония (водного) в течение 20 мин). Очищенные фракции концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01–7,93 (м, 1H), 5,13 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 5,01–4,86 (м, 2H), 4,52–4,42 (м, 2H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,06–1,92 (м, 2H), 1,92–1,65 (м, 3H), 1,65–1,53 (м, 1H), 1,39–1,16 (м, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 667,3.

Пример 71

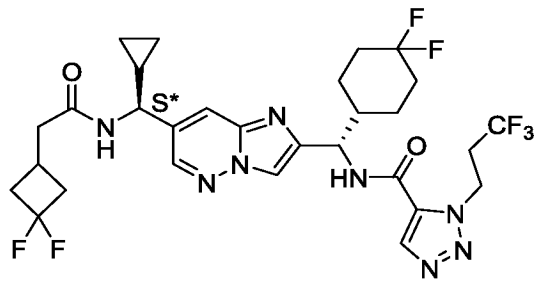
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 129) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 9 : 1 : 90 метанол : изопропанол : CO_2 с 0,2% изопропиламина) с получением пары диастереомеров. Второй элюирующийся изомер (пример 71) был обозначен R*: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,54 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,52 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,24 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,98 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,31 (дд, *J* = 9,5, 6,8 Гц, 1H), 2,88–2,74 (м, 2H), 2,58–2,40 (м, 4H), 2,20–1,93 (м, 3H), 1,83–1,12 (м, 7H), 0,78–0,68 (м, 2H), 0,55–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,2.

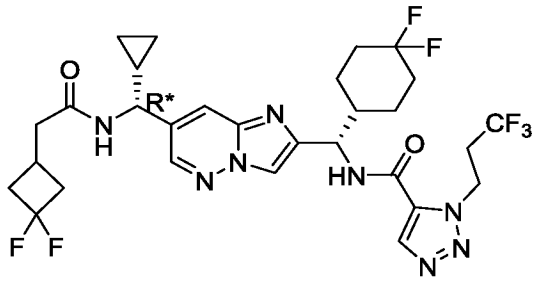
Пример 72

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Пример 73

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

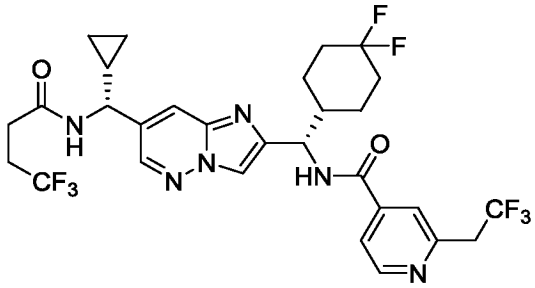


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

(промежуточное соединение 130) очищали СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-O® 1 (S,S), 25% метанола, 75% CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 72 и был обозначен S*. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 73 и был обозначен R*. Пример 72: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94–7,89 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,90 (тд, J = 6,9, 3,9 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,99–2,84 (м, 2H), 2,71–2,57 (м, 2H), 2,42–2,13 (м, 6H), 2,10–1,55 (м, 6H), 1,44–1,14 (м, 3H), 0,61–0,42 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,1. Пример 73: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,90 (тд, J = 6,9, 4,0 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,99–2,85 (м, 2H), 2,62 (ддд, J = 13,8, 7,7, 4,2 Гц, 2H), 2,42–2,15 (м, 6H), 2,10–1,56 (м, 6H), 1,44–1,14 (м, 3H), 0,61–0,42 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,1.

Пример 74

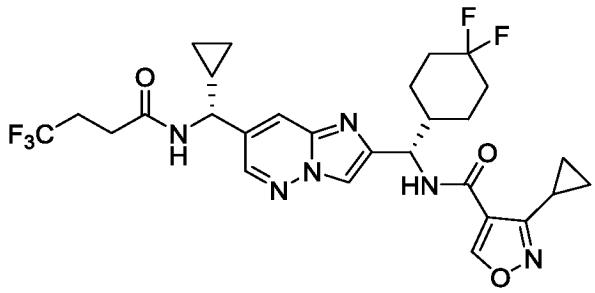
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 2-(2,2,2-трифторэтил)изоникотиновой кислоты (промежуточное соединение 134) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,73–8,69 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 9,0, 7,7 Гц, 1H), 3,89 (кв, J = 11,4 Гц, 2H), 2,49–2,44 (м, 4H), 2,26–1,14 (м, 10H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 647,2.

Пример 75

3-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид

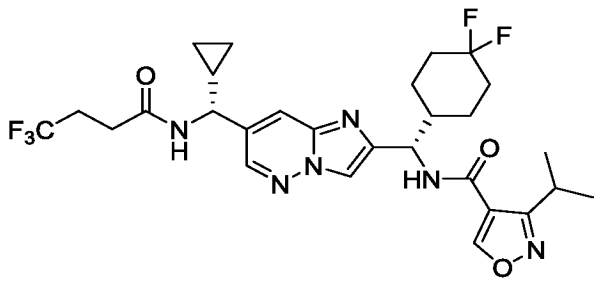


DMF (3 мл), 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновую кислоту (42,4 мг, 0,28 ммоль), основание Хюнига (125 мкл, 0,73 ммоль) и HATU (97,8 мг, 0,26 ммоль) объединяли и перемешивали в течение 3 мин с последующим добавлением *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (100,6 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем

переносили в делительную воронку с разведением этилацетатом. Водную фазу отделяли, затем органическую фазу трижды промывали деионизированной водой. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% DCM / (10% (2 M NH_3 в MeOH) в DCM)) давала указанное в заголовке соединение. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,05 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85–7,90 (м, 1H), 5,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,45–2,61 (м, 4H), 2,32–2,40 (м, 1H), 2,13–2,24 (м, 1H), 1,92–2,13 (м, 3H), 1,61–1,87 (м, 3H), 1,34–1,53 (м, 2H), 1,22–1,30 (м, 1H), 0,92–1,05 (м, 4H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,1.

Пример 76

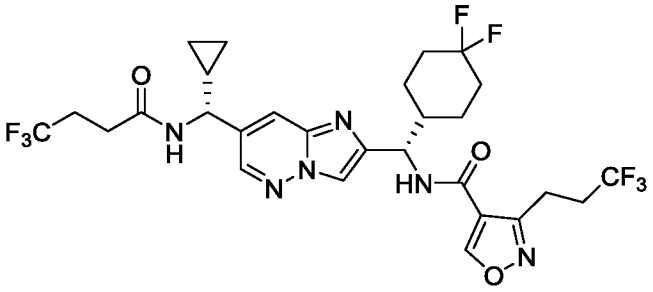
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-изопропилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-изопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,06 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85–7,88 (м, 1H), 5,22 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,40–3,50 (м, 1H), 2,45–2,61 (м, 4H), 1,91–2,23 (м, 4H), 1,61–1,86 (м, 3H), 1,44–1,54 (м, 1H), 1,34–1,44 (м, 1H), 1,24–1,30 (м, 7H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,2.

Пример 77

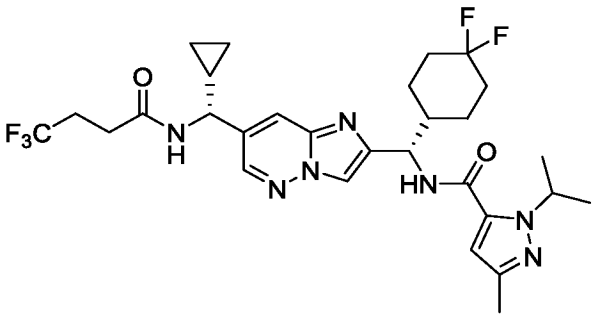
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(3,3,3-трифторпропил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-(3,3,3-трифторпропил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 136) вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,18 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83–7,89 (м, 1H), 5,21 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,11–3,20 (м, 2H), 2,46–2,66 (м, 6H), 2,14–2,23 (м, 1H), 1,94–2,13 (м, 3H), 1,69–1,85 (м, 2H), 1,60–1,69 (м, 1H), 1,40–1,53 (м, 1H), 1,32–1,42 (м, 1H), 1,22–1,31 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,1.

Пример 78

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

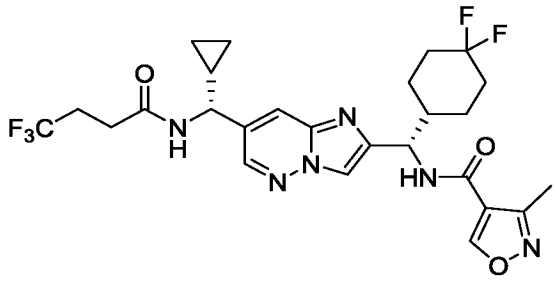


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,25–5,34 (м, 1H), 5,22 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,45–2,61 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,14–2,23 (м, 1H), 1,91–2,14 (м, 3H), 1,59–1,87 (м, 3H),

1,34–1,53 (м, 8H), 1,22–1,30 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,2.

Пример 79

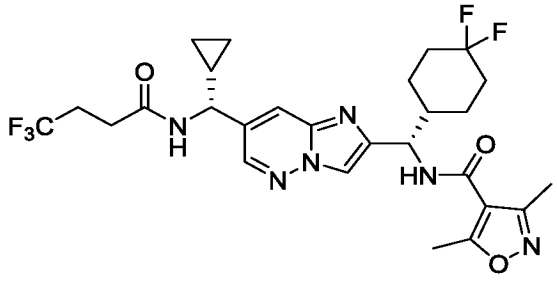
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84–7,89 (м, 1H), 5,22 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,45–2,60 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,92–2,23 (м, 4H), 1,59–1,87 (м, 3H), 1,43–1,54 (м, 1H), 1,32–1,42 (м, 1H), 1,21–1,30 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 569,1.

Пример 80

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид

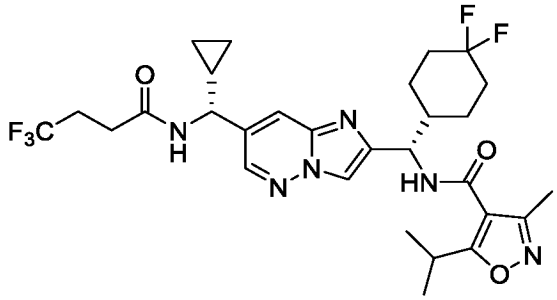


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 5,26 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,43–2,62 (м, 7H), 2,33 (с, 3H),

1,90–2,26 (м, 4H), 1,61–1,89 (м, 3H), 1,34–1,58 (м, 2H), 1,19–1,32 (м, 1H), 0,63–0,77 (м, 2H), 0,46–0,54 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,1.

Пример 81

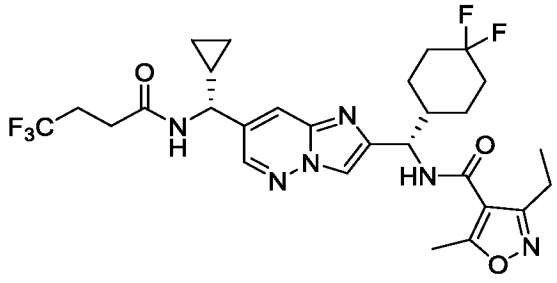
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропил-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 5-изопропил-3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84–7,90 (м, 1H), 5,26 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,33–3,43 (м, 1H), 2,43–2,62 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,98–2,25 (м, 3H), 1,88–1,98 (м, 1H), 1,61–1,88 (м, 3H), 1,35–1,57 (м, 2H), 1,22–1,31 (м, 7H), 0,65–0,76 (м, 2H), 0,45–0,55 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 611,2.

Пример 82

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-этил-5-метилизоксазол-4-карбоксамид

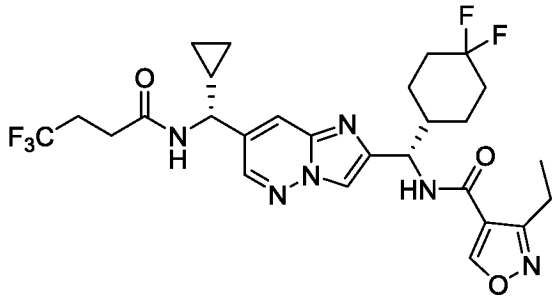


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-этил-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83–7,91

(м, 1H), 5,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,72–2,79 (м, 2H), 2,44–2,58 (м, 6H), 2,14–2,24 (м, 1H), 1,98–2,14 (м, 2H), 1,89–1,98 (м, 1H), 1,62–1,87 (м, 3H), 1,35–1,56 (м, 2H), 1,20–1,30 (м, 1H), 1,16 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,45–0,54 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,2.

Пример 83

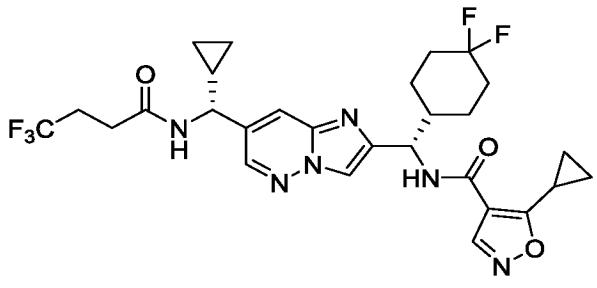
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-этилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85–7,89 (м, 1H), 5,22 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,79–2,95 (м, 3H), 2,45–2,61 (м, 4H), 1,92–2,24 (м, 4H), 1,60–1,87 (м, 3H), 1,43–1,54 (м, 1H), 1,32–1,43 (м, 1H), 1,20–1,26 (м, 3H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,1.

Пример 84

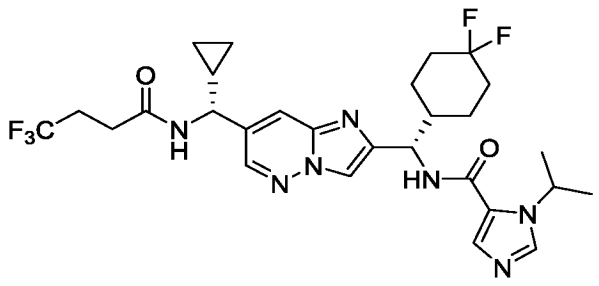
5-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид



5-циклопропилизоксазол-4-карбоновую кислоту (40,3 мг, 0,26 ммоль) и тионилхлорид (3 мл, 41,4 ммоль) объединяли и нагревали на предварительно уравновешенной масляной бане при 80 °C в течение 2,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении с получением густого масла янтарного цвета. К хлориду кислоты добавляли DCM (4 мл), и раствор охлаждали до 0 °C на ледяной бане с последующим добавлением основания Хюнига (150 мкл, 0,87 ммоль) и *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (100,3 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51) в атмосфере азота. Содержимое перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, затем ледяную баню убирали, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0 °C, гасили деионизированной водой, затем переносили в делительную воронку с разведением этилацетатом. Водную фазу отделяли, затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) давала указанное в заголовке соединение. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84–7,90 (м, 1H), 5,24 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,80–2,89 (м, 1H), 2,45–2,60 (м, 4H), 2,14–2,23 (м, 1H), 2,09 (тд, *J* = 3,3, 6,88 Гц, 1H), 1,95–2,05 (м, 2H), 1,68–1,85 (м, 2H), 1,59–1,68 (м, 1H), 1,43–1,54 (м, 1H), 1,32–1,42 (м, 1H), 1,21–1,31 (м, 1H), 1,11–1,20 (м, 4H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,45–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,2.

Пример 85

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-карбоксамид

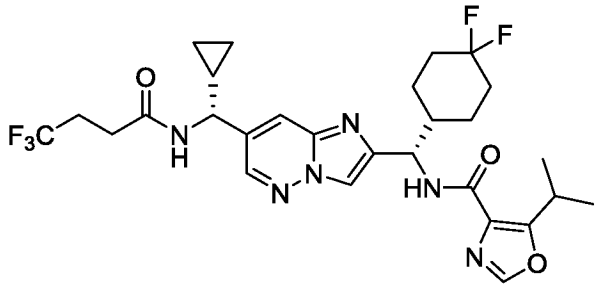


Гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (50 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 1-изопропил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты

(40 мг, 0,26 ммоль), HOAt (36 мг, 0,26 ммоль), основания Хюнига (0,18 мл, 1,1 ммоль) и дихлорметана (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре с последующим добавлением *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 51). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и дихлорметаном (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл х 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18, колонка 150 х 30 мм х 5 мкм (элюент: от 45% до 75% (об./об.) ACN и H_2O с 0,04% NH_3 в H_2O и 10 мМ NH_4HCO_3) и концентрирование фракций, выделявших требуемый продукт, который суспендировали в воде (10 мл), замораживали с использованием сухого льда/этанола, и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,61–8,48 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,01–7,91 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 5,23–5,09 (м, 2H), 4,35–4,24 (м, 1H), 2,51–2,44 (м, 4H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,67–1,58 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 7H), 1,32–1,17 (м, 2H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,3.

Пример 86

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропилоксазол-4-карбоксамид

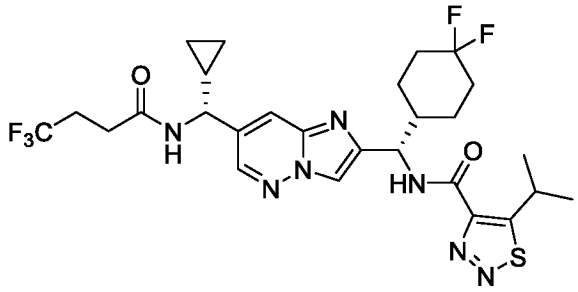


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 85 с использованием 5-изопропилоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H),

8,27 (с, 1H), 8,16 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,03–7,98 (м, 1H), 5,20–5,12 (м, 1H), 4,34–4,25 (м, 1H), 3,85–3,74 (м, 1H), 2,51–2,44 (м, 4H), 2,13–1,93 (м, 3H), 1,91–1,65 (м, 3H), 1,64–1,53 (м, 1H), 1,41–1,29 (м, 1H), 1,26–1,17 (м, 8H), 0,64–0,47 (м, 3H), 0,43–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,3.

Пример 87

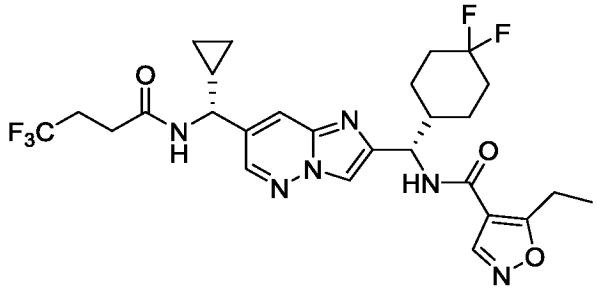
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 85 с использованием 5-изопропил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,75 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,00–7,95 (м, 1H), 5,29–5,21 (м, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 4,14–4,02 (м, 1H), 2,48–2,44 (м, 4H), 2,24–2,11 (м, 1H), 2,08–1,89 (м, 3H), 1,88–1,70 (м, 2H), 1,68–1,58 (м, 1H), 1,45–1,36 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,27–1,14 (м, 2H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,2.

Пример 88

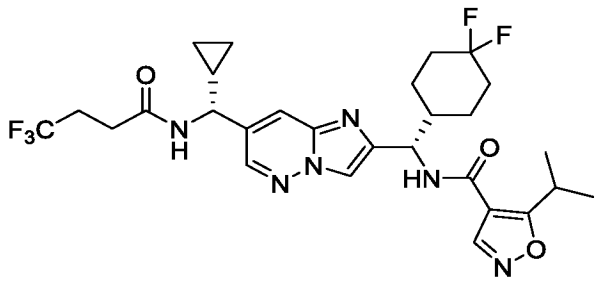
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-этилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 5-этилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82–7,91 (м, 1H), 5,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,10 (кв, J = 7,8 Гц, 2H), 2,44–2,61 (м, 4H), 1,95–2,23 (м, 4H), 1,58–1,88 (м, 3H), 1,33–1,54 (м, 2H), 1,22–1,30 (м, 4H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,45–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,1.

Пример 89

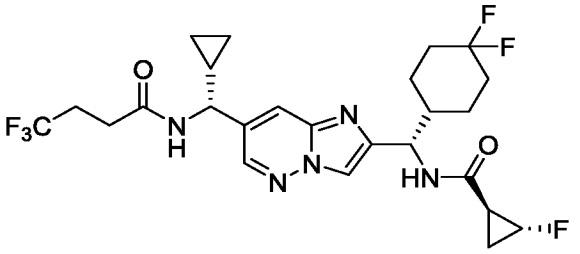
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 5-изопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,83–7,92 (м, 1H), 5,23 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,75–3,89 (м, 1H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,14–2,24 (м, 1H), 2,05–2,13 (м, 1H), 1,94–2,05 (м, 2H), 1,70–1,85 (м, 2H), 1,58–1,70 (м, 1H), 1,42–1,54 (м, 1H), 1,23–1,39 (м, 8H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,1.

Пример 90

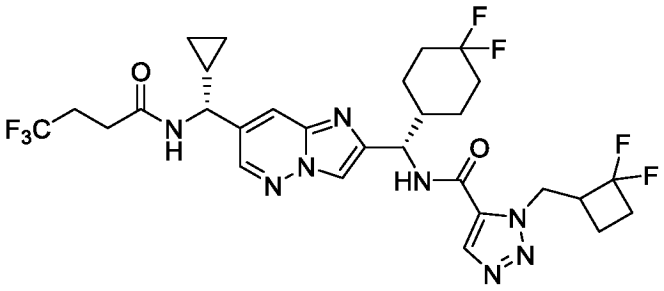
(1*S*,2*R*)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием (1*S*,2*R*)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,88–4,65 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,64–2,41 (м, 4H), 2,26–1,94 (м, 4H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,54–1,10 (м, 5H), 0,77–0,66 (м, 2H), 0,56–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,1.

Пример 91

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

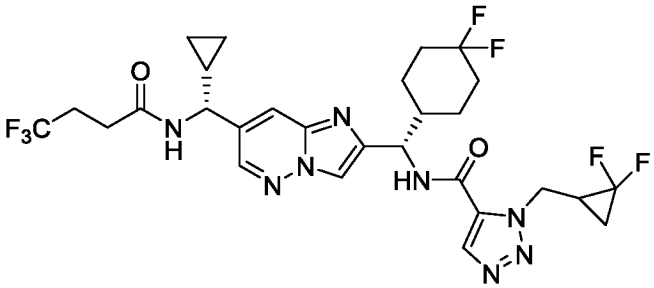


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((2,2-дифторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 146) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* =

2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 7,91–7,82 (м, 1H), 5,22 (дд, *J* = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 5,05–4,91 (м, 1H), 4,81–4,74 (м, 1H), 4,26 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,51–3,34 (м, 1H), 2,63–2,35 (м, 6H), 2,31–2,16 (м, 1H), 2,16–1,94 (м, 3H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,79–1,70 (м, 1H), 1,70–1,56 (м, 2H), 1,56–1,31 (м, 2H), 1,31–1,18 (м, 1H), 0,71 (ддд, *J* = 7,8, 4,5, 3,0 Гц, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 659,2.

Пример 92

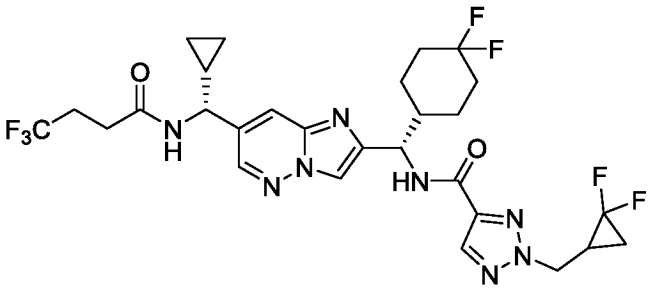
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 151) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,26–5,18 (м, 1H), 5,01–4,85 (м, 1H), 4,79–4,61 (м, 1H), 4,35–4,22 (м, 1H), 3,17–2,79 (м, 1H), 2,61–2,35 (м, 4H), 2,35–2,19 (м, 1H), 2,19–1,86 (м, 4H), 1,80–1,55 (м, 3H), 1,55–1,27 (м, 3H), 1,20–1,02 (м, 1H), 0,75–0,62 (м, 2H), 0,54–0,35 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,2.

Пример 93

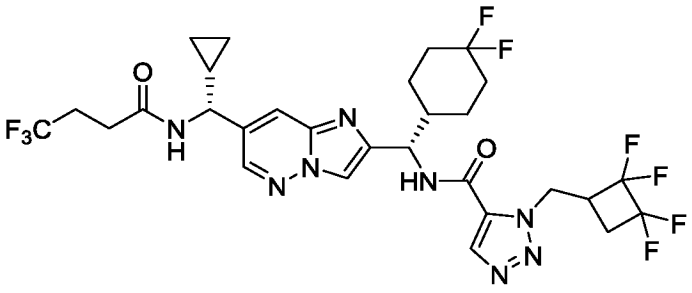
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 152) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дд, *J* = 2,1, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81 (дд, *J* = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,25–5,22 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,44–4,36 (м, 1H), 4,28 (дд, *J* = 9,4, 7,1 Гц, 1H), 2,55 (с, 2H), 2,52–2,38 (м, 4H), 2,26–2,14 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,97–1,89 (м, 1H), 1,78–1,59 (м, 3H), 1,59–1,41 (м, 2H), 1,40–1,28 (м, 2H), 1,17–1,05 (м, 1H), 0,73–0,59 (м, 2H), 0,52–0,35 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,3.

Пример 94

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

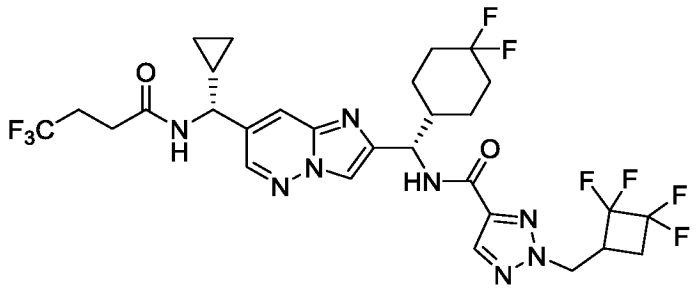


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-

карбоновой кислоты (промежуточное соединение 148) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83–7,76 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,59 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,26–5,18 (м, 1H), 5,10–5,01 (м, 1H), 4,91–4,82 (м, 1H), 4,33–4,24 (м, 1H), 3,51–3,32 (м, 1H), 2,80–2,66 (м, 1H), 2,65–2,32 (м, 4H), 2,20–1,99 (м, 3H), 1,99–1,89 (м, 1H), 1,81–1,56 (м, 3H), 1,56–1,44 (м, 1H), 1,39–1,27 (м, 1H), 1,21–1,11 (м, 1H), 0,79–0,65 (м, 2H), 0,56–0,39 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 695,3.

Пример 95

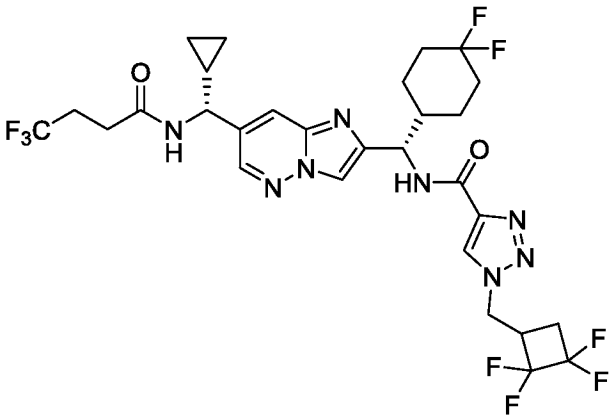
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 2-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 149) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J* = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 6,70 (дд, *J* = 7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,25–5,21 (м, 1H), 4,78–4,70 (м, 1H), 4,54 (дд, *J* = 14,1, 8,5 Гц, 1H), 4,31–4,25 (м, 1H), 3,45–3,27 (м, 1H), 2,73–2,56 (м, 1H), 2,55–2,41 (м, 4H), 2,40–2,27 (м, 1H), 2,18–2,04 (м, 2H), 2,04–1,96 (м, 1H), 1,96–1,87 (м, 1H), 1,78–1,54 (м, 3H), 1,53–1,41 (м, 1H), 1,41–1,28 (м, 1H), 1,17–1,05 (м, 1H), 0,74–0,60 (м, 2H), 0,52–0,36 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 695,3.

Пример 96

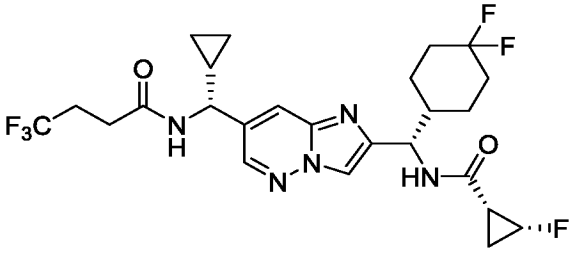
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 150) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90–7,86 (м, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,88–4,78 (м, 1H), 4,70 (дд, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,58–3,39 (м, 1H), 2,89–2,67 (м, 1H), 2,63–2,41 (м, 5H), 2,29–2,15 (м, 1H), 2,15–1,93 (м, 3H), 1,91–1,59 (м, 3H), 1,58–1,31 (м, 2H), 1,30–1,19 (м, 1H), 0,78–0,65 (м, 2H), 0,57–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 695,3.

Пример 97

(1*R*,2*R*)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид

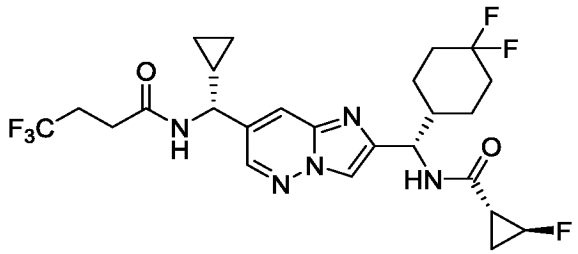


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием (1*R*,2*R*)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-

дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,23–5,08 (м, 1H), 4,94–4,62 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,61–2,41 (м, 4H), 2,23–1,96 (м, 3H), 1,96–1,89 (м, 1H), 1,89–1,74 (м, 2H), 1,74–1,59 (м, 3H), 1,53–1,31 (м, 2H), 1,31–1,19 (м, 1H), 1,16–1,04 (м, 1H), 0,76–0,64 (м, 2H), 0,56–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,1.

Пример 98

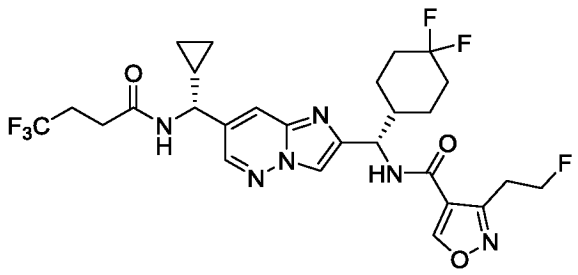
(1*R*,2*S*)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90–7,82 (м, 1H), 5,14–5,00 (м, 1H), 4,79–4,56 (м, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,64–2,41 (м, 4H), 2,28–1,92 (м, 5H), 1,92–1,55 (м, 4H), 1,50–1,31 (м, 2H), 1,31–1,16 (м, 2H), 0,77–0,66 (м, 2H), 0,56–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,1.

Пример 99

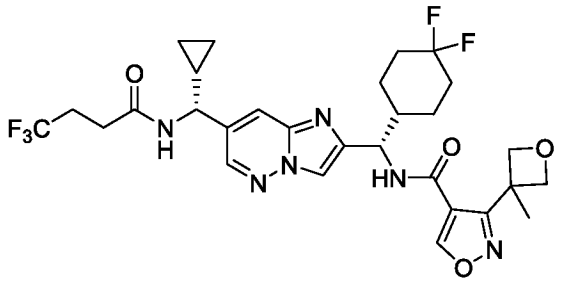
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутаноиламино)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил](4,4-дифторциклогексил)метил]-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксамид



Смесь *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 51), HOBt (23 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (0,034 мл, 0,2 ммоль), 3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (30 мг, 0,19 ммоль, промежуточное соединение 156) и ACN (1,8 мл) перемешивали до однородного состояния. Затем добавляли EDCI (33 мг, 0,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 40 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуре, выливали на воду и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью основной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xbridge C18, от 30 до 100% ACN/20 мМ водного раствора NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 2H), 7,06–6,98 (м, 1H), 6,01 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,86 (тд, *J* = 6,2, 1,6 Гц, 1H), 4,76 (тд, *J* = 6,2, 1,6 Гц, 1H), 4,30 (дд, *J* = 9,6, 6,7 Гц, 1H), 3,37 (дт, *J* = 23,6, 6,1 Гц, 2H), 2,56–2,46 (м, 4H), 2,18–2,10 (м, 1H), 2,10–2,01 (м, 2H), 1,99–1,92 (м, 1H), 1,79–1,66 (м, 3H), 1,51–1,31 (м, 2H), 1,22–1,13 (м, 1H), 0,80–0,74 (м, 2H), 0,56–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 601,2.

Пример 100

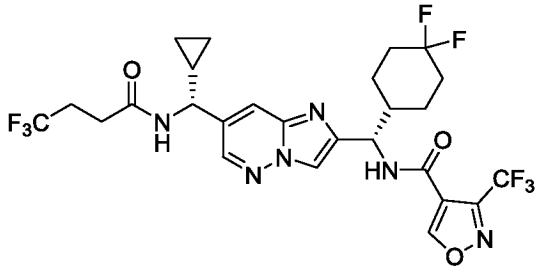
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутаноиламино)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 3-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2-оксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 6,96 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,05 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,21 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,11 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,06 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 6,3, 5,0 Гц, 2H), 4,30 (дд, *J* = 9,5, 6,7 Гц, 1H), 2,58–2,46 (м, 4H), 2,17–1,90 (м, 4H), 1,80–1,74 (м, 4H), 1,69–1,61 (м, 2H), 1,53–1,29 (м, 2H), 1,21–1,14 (м, 1H), 0,81–0,72 (м, 2H), 0,56–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 625,2.

Пример 101

N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутаноиламино)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил](4,4-дифторциклогексил)метил]-3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид

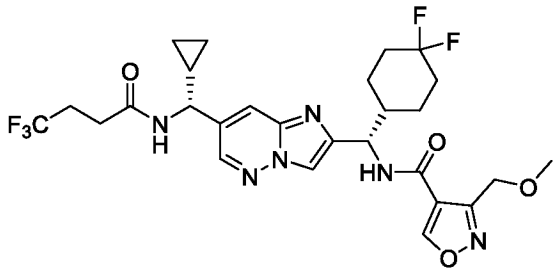


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01–8,95 (м, 1H), 8,37–8,30 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82–7,77 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,00 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,31–5,25 (м, 1H),

4,31 (дд, J = 9,5, 6,8 Гц, 1H), 2,57–2,44 (м, 4H), 2,17–2,03 (м, 3H), 1,96–1,89 (м, 1H), 1,80–1,65 (м, 3H), 1,55–1,46 (м, 1H), 1,39–1,29 (м, 1H), 1,22–1,12 (м, 1H), 0,81–0,72 (м, 2H), 0,55–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 623,2.

Пример 102

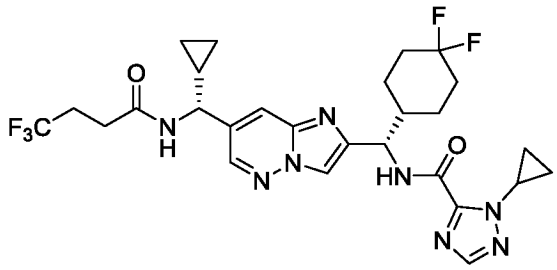
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутаноиламино)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил](4,4-дифторциклогексил)метил]-3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 3-(метоксиметил)-1,2-оксазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,57 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 6,04 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,36 (дд, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,32 (дд, J = 9,5, 6,9 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,56–2,47 (м, 4H), 2,18–2,10 (м, 2H), 1,90–1,83 (м, 1H), 1,78–1,65 (м, 4H), 1,51–1,42 (м, 2H), 1,21–1,12 (м, 1H), 0,79–0,71 (м, 2H), 0,53–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 599,2.

Пример 103

1-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

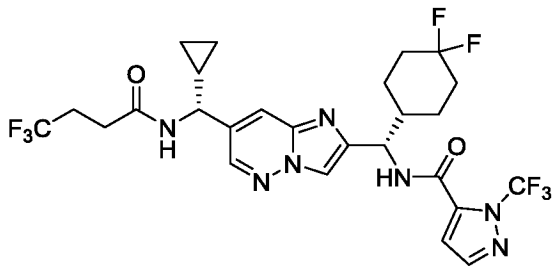


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 61 с использованием метил 1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата

(промежуточное соединение 161) вместо метил 1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата. Материал дополнительно очищали с помощью СФХ (диэтиламинопропил 5 μм, 21,2 x 150 мм, 85% CO_2, 15% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 6,08 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,24 (дд, *J* = 9,1, 7,6 Гц, 1H), 4,79–4,72 (м, 1H), 4,36–4,29 (м, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,56–2,47 (м, 4H), 2,21–1,96 (м, 4H), 1,57–1,39 (м, 2H), 1,37–1,05 (м, 7H), 0,78–0,71 (м, 2H), 0,53–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 595,2.

Пример 104

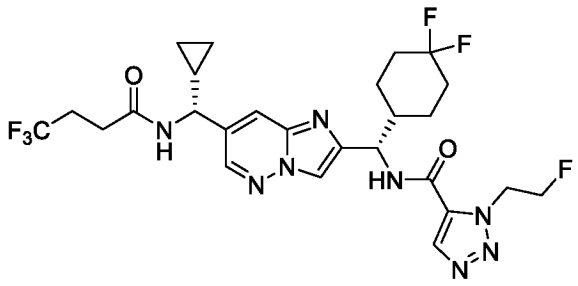
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 2-трифторметил-2*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,88–7,85 (м, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, *J* = 1,8, 0,9 Гц, 1H), 6,04 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J* = 8,5, 7,2 Гц, 1H), 4,33–4,26 (м, 1H), 2,56–2,46 (м, 4H), 2,18–2,04 (м, 3H), 1,99–1,92 (м, 1H), 1,81–1,62 (м, 3H), 1,56–1,47 (м, 1H), 1,38–1,31 (м, 1H), 1,21–1,14 (м, 1H), 0,80–0,72 (м, 2H), 0,54–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,1.

Пример 105

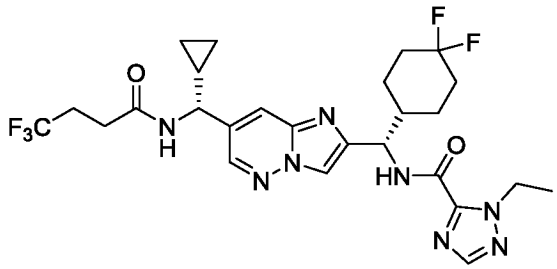
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 1-(2-трифторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 159) вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,88–7,81 (м, 2H), 7,37 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,17 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,23 (дд, *J* = 8,6, 7,7 Гц, 1H), 5,13–5,01 (м, 2H), 4,90–4,73 (м, 2H), 4,33–4,27 (м, 1H), 2,58–2,45 (м, 4H), 2,20–1,93 (м, 4H), 1,81–1,72 (м, 1H), 1,69–1,60 (м, 2H), 1,57–1,47 (м, 1H), 1,39–1,29 (м, 1H), 1,22–1,14 (м, 1H), 0,81–0,71 (м, 2H), 0,55–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 601,2.

Пример 106

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-этил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

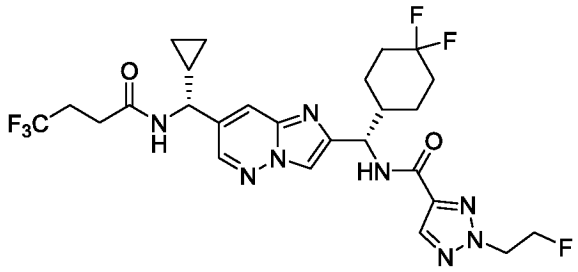


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 61 с использованием метил 1-этил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата вместо метил 1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 3H), 5,98 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,22 (дд, *J* = 9,1, 7,5 Гц, 1H), 4,76–4,65 (м, 2H), 4,35–4,28 (м, 1H), 2,57–2,46 (м, 4H), 2,21–1,95 (м, 4H), 1,79–1,64 (м, 3H), 1,54–1,38 (м,

5H), 1,21–1,12 (м, 1H), 0,80–0,69 (м, 2H), 0,53–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,3.

Пример 107

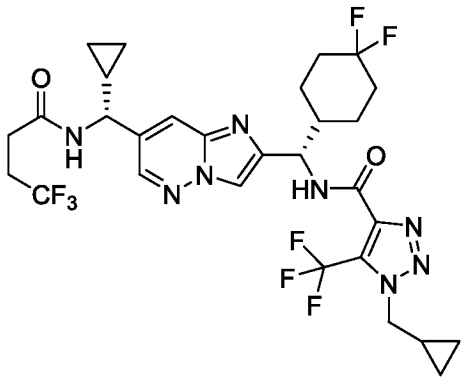
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2-фторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 99 с использованием 2-(2-трифторэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 160) вместо 3-(2-трифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,89–7,83 (м, 2H), 7,55 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,09 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J* = 9,2, 7,6 Гц, 1H), 4,93 (дт, *J* = 46,6, 4,9 Гц, 2H), 4,73 (дт, *J* = 24,6, 5,0 Гц, 2H), 4,32 (дд, *J* = 9,4, 6,9 Гц, 1H), 2,56–2,46 (м, 4H), 2,18–1,96 (м, 4H), 1,77–1,66 (м, 3H), 1,57–1,37 (м, 2H), 1,20–1,12 (м, 1H), 0,80–0,70 (м, 2H), 0,55–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 601,2.

Пример 108

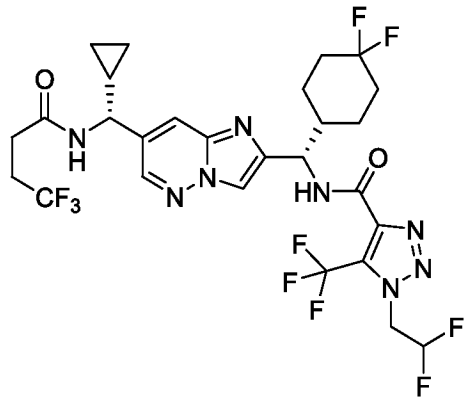
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(циклопропилметил)-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(циклопропилметил)-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,21–2,08 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H), 1,91–1,57 (м, 4H), 1,43–1,14 (м, 4H), 0,64–0,43 (м, 7H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 677,3.

Пример 109

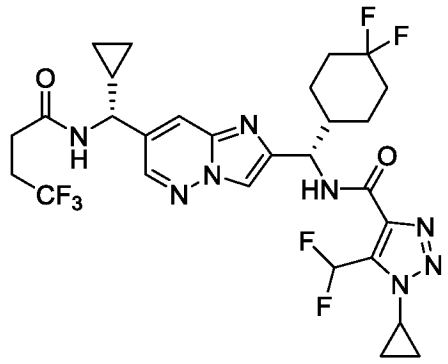
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2,2-дифторэтил)-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,10 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,72–6,38 (м, 1H), 5,28–5,13 (м, 2H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,16 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,09–1,55 (м, 7H), 1,44–1,13 (м, 3H), 0,65–0,46 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 687,2.

Пример 110

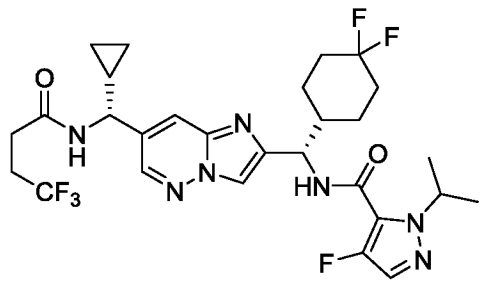
1-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-циклопропил-5-(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96 (дд, *J* = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,68 (т, *J* = 52,3 Гц, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,05–3,92 (м, 1H), 2,49–2,41 (м, 4H), 2,23–2,10 (м, 1H), 2,07–1,65 (м, 5H), 1,64–1,54 (м, 1H), 1,41–1,12 (м, 7H), 0,62–0,44 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,3.

Пример 111

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-фтор-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

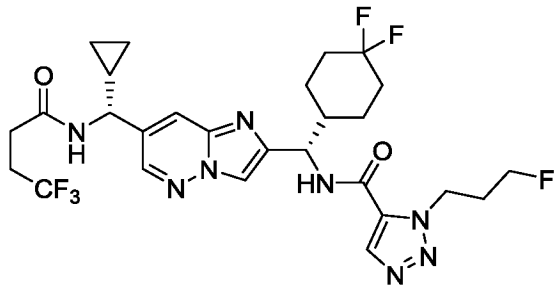


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 4-фтор-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила

вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,68–8,60 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98–7,92 (м, 1H), 7,60 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 5,24–5,15 (м, 1H), 5,05–4,91 (м, 1H), 4,30 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,49–2,43 (м, 4H), 2,19–2,09 (м, 1H), 2,06–1,92 (м, 2H), 1,88–1,61 (м, 4H), 1,42–1,26 (м, 8H), 1,26–1,13 (м, 1H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,2.

Пример 112

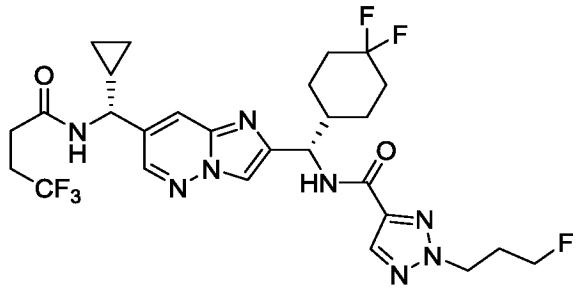
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 164) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,10 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96–7,90 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,73 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,49 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,48–2,41 (м, 4H), 2,24–2,09 (м, 3H), 2,09–1,67 (м, 5H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,14 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 615,3.

Пример 113

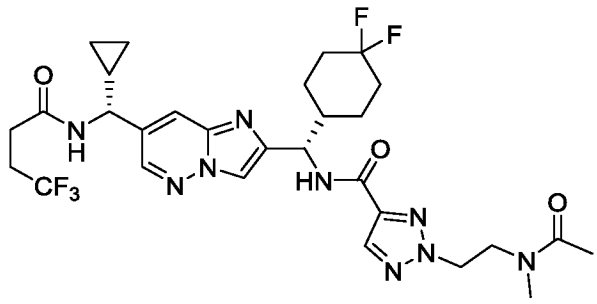
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3-фторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 2-(3-фторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 165) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,53–8,46 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98–7,93 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,63–4,52 (м, 3H), 4,43 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,37–2,22 (м, 2H), 2,20–1,65 (м, 6H), 1,63–1,53 (м, 1H), 1,41–1,15 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 615,3.

Пример 114

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2-(*N*-метилацетамидо)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

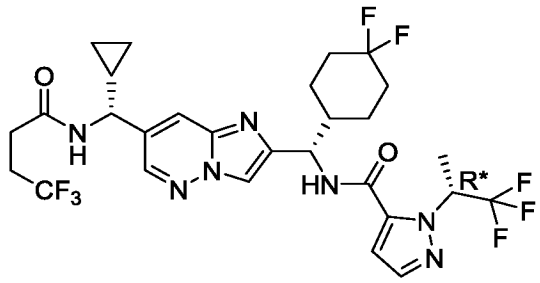


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63, 2-(2-(*N*-метилацетамидо)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 167) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения указанного в

заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,52–8,42 (м, 2H), 8,26–8,15 (м, 2H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,74–4,55 (м, 2H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,86–3,69 (м, 2H), 2,81–2,70 (м, 3H), 2,48–2,43 (м, 4H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,06–1,91 (м, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,88–1,64 (м, 4H), 1,64–1,53 (м, 1H), 1,42–1,14 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 654,3.

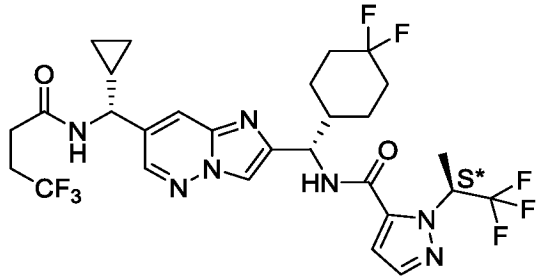
Пример 115

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((*R**)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 116

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((*S**)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

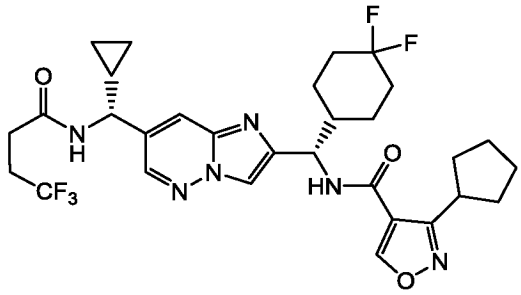


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 169) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрила вместо DMF для получения смеси диастереомеров. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны) с получением отдельных указанных в заголовке соединений с примесями. Вторая очистка каждого с помощью препаративной

ВЭЖХ (колонка ISCO ACCQ Prep, Gemini Prep NX-C18 5 мкм, 21,5 X 150 мм, градиент 10–70% ацетонитрила: 20 мМ водного гидроксида аммония в течение 20 мин) давали очищенные указанные в заголовке соединения. Пример 115 представлял собой первый элюирующийся изомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95–7,89 (м, 1H), 7,68 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,42–6,29 (м, 1H), 5,14 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,41 (м, 4H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,12–1,71 (м, 5H), 1,68 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,46–1,14 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,41–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 650,2. Пример 116 представлял собой второй элюирующийся изомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,43–6,29 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,41 (м, 4H), 2,26–2,13 (м, 1H), 2,11–1,91 (м, 2H), 1,90–1,70 (м, 3H), 1,67 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,65–1,54 (м, 1H), 1,44–1,13 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 650,3.

Пример 117

3-циклопентил-*N*-((*R*)-(7-((*S*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид

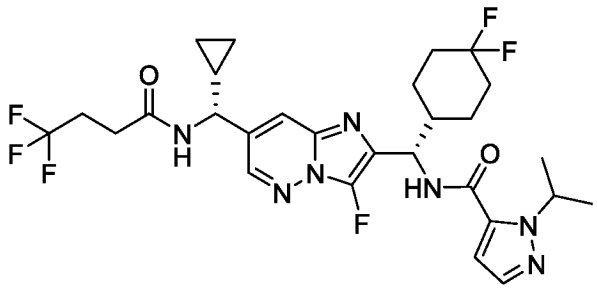


Смесь *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 51), 3-циклопентил-1,2-оксазол-4-карбоновой кислоты (34 мг, 0,19 ммоль), HOBt (23 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (34 µл, 0,20 ммоль) и ACN (1,8 мл) перемешивали до однородного состояния. Затем добавляли EDCI (33 мг, 0,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После этого добавляли воду и экстрагировали раствор EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18, 30–100% ACN / 20 мМ водный раствор NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,00 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,30–5,21 (м, 1H), 4,31 (дд, J = 9,6, 6,8 Гц, 1H), 3,50 (п, J = 8,3 Гц, 1H), 2,61–2,46 (м, 4H), 2,20–2,01 (м, 5H), 1,95 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 1,89–1,75 (м, 4H), 1,71–1,66 (м, 3H), 1,54–1,46 (м, 1H), 1,39–1,31 (м, 1H), 1,26 (с, 1H), 1,21–1,15 (м, 1H), 0,91–0,82 (м, 1H), 0,82–0,71 (м, 2H), 0,51 (ддкв. J = 21,8, 9,2, 4,5 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 623,2.

Пример 118

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

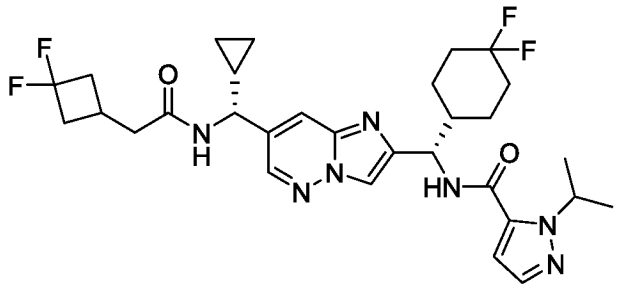


Указанное в заголовке соединение получали как описано в примере 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (промежуточное соединение 170) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (квин, J = 6,6 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,41 (м, 4H), 2,31–2,20 (м, 1H), 2,12–1,91 (м, 3H), 1,87–1,67 (м, 2H), 1,63–1,54 (м, 1H), 1,44–1,18

(м, 9H), 0,63–0,55 (м, 1H), 0,55–0,45 (м, 2H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 614,3.

Пример 119

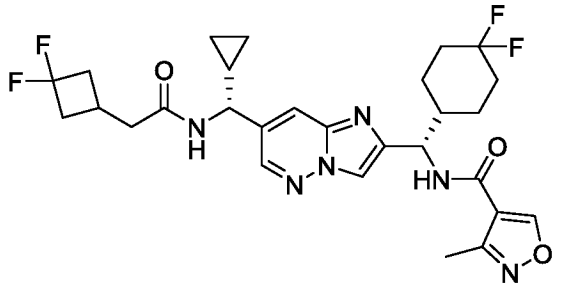
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,30 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,43–2,35 (м, 3H), 2,35–2,22 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,44–1,28 (м, 7H), 1,30–1,15 (м, 2H), 0,61–0,54 (м, 1H), 0,54–0,49 (м, 1H), 0,49–0,42 (м, 1H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 604,3.

Пример 120

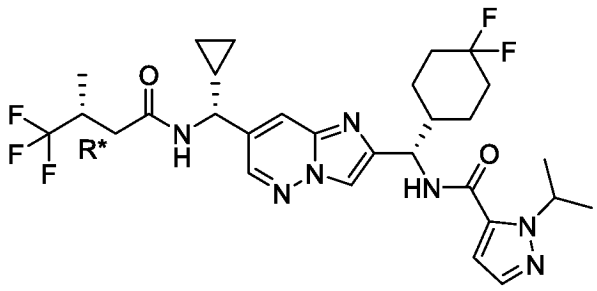
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,64 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,44–2,35 (м, 6H), 2,33–2,21 (м, 2H), 2,19–2,09 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,89–1,68 (м, 3H), 1,66–1,54 (м, 1H), 1,43–1,32 (м, 1H), 1,31–1,16 (м, 2H), 0,61–0,55 (м, 1H), 0,55–0,49 (м, 1H), 0,49–0,43 (м, 1H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 577,2.

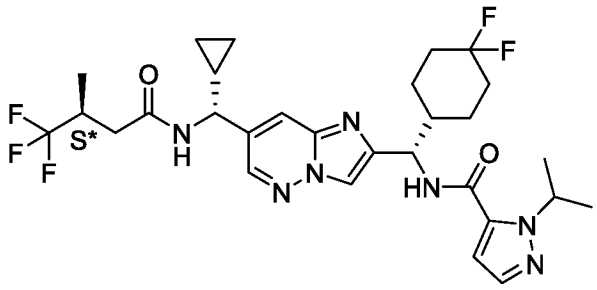
Пример 121

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 122

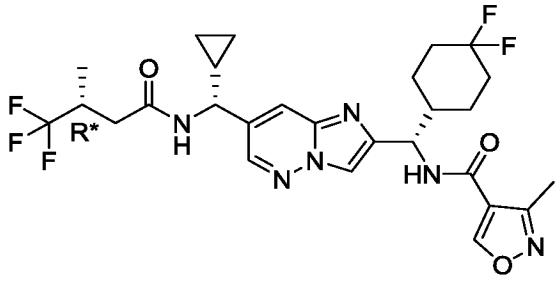
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 173) очищали с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (AS-H 2 x 25 см, 15% IPA в CO_2 100 бар, 65 мл/мин) с получением пары диастереомеров. Пример 121 представлял собой первый элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (септет, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,84–2,70 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,30–2,22 (м, 1H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,43–1,28 (м, 7H), 1,27–1,18 (м, 2H), 1,07 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,3. Пример 122 представлял собой второй элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (септет, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,82–2,71 (м, 1H), 2,55–2,52 (м, 1H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,22–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,47–1,29 (м, 7H), 1,27–1,17 (м, 2H), 1,00 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,62–0,55 (м, 1H), 0,55–0,45 (м, 2H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,3.

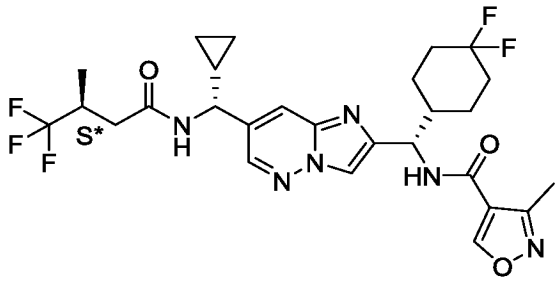
Пример 123

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Пример 124

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

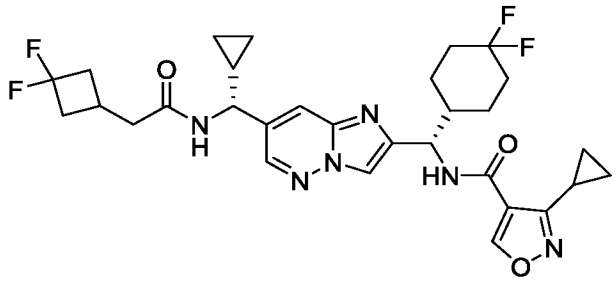


N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 174) отделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (AS-H 2 x 25 см, 10% IPA/CO_2, 100 бар, 70 мл/мин) с получением пары диастереомеров. Пример 123 представлял собой первый элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,76 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,83–2,71 (м, 1H), 2,57–2,52 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32–2,21 (м, 1H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,9 (м, 2H), 1,91–1,69 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H), 1,07 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,2. Пример 124 представлял собой второй элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,77 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,85–2,96 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31–2,22 (м, 1H), 2,20–2,08 (м, 1H), 2,07–1,92 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,67–1,55 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H),

1,00 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,3.

Пример 125

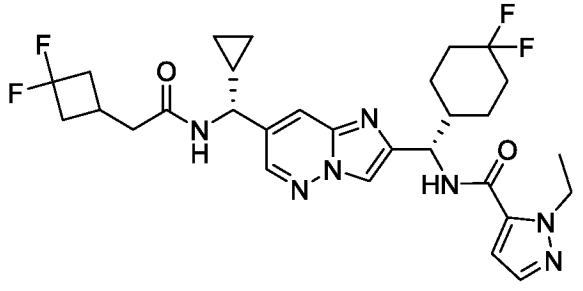
3-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,65 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,73–2,54 (м, 2H), 2,48–2,22 (м, 6H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,47–1,33 (м, 1H), 1,33–1,15 (м, 2H), 1,05–0,93 (м, 2H), 0,93–0,82 (м, 2H), 0,62–0,43 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 603,3.

Пример 126

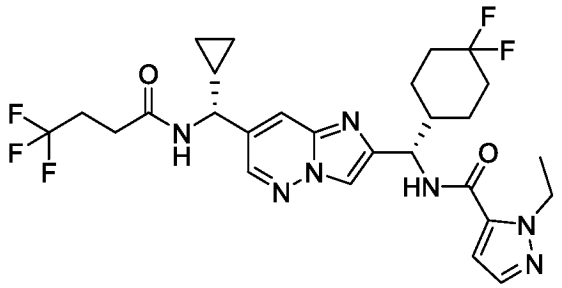
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,47–4,42 (м, 2H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,43–2,36 (м, 3H), 2,35–2,22 m, 2H), 2,22–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,32–1,17 (м, 5H), 0,61–0,49 (м, 2H), 0,49–0,41 (м, 1H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,3.

Пример 127

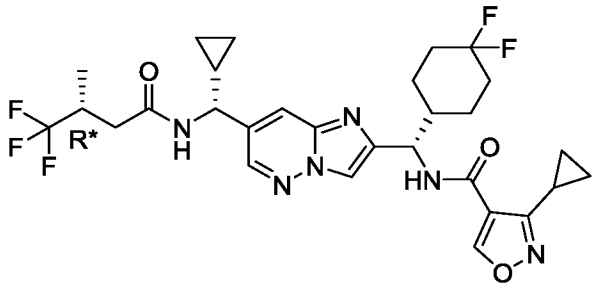
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74–8,67 (м, 2H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,48–4,41 (м, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,43 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 3H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,84 (м, 1H), 1,84–1,68 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 5H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 582,3.

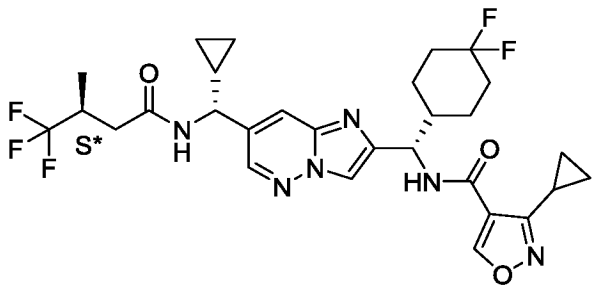
Пример 128

3-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Пример 129

3-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид

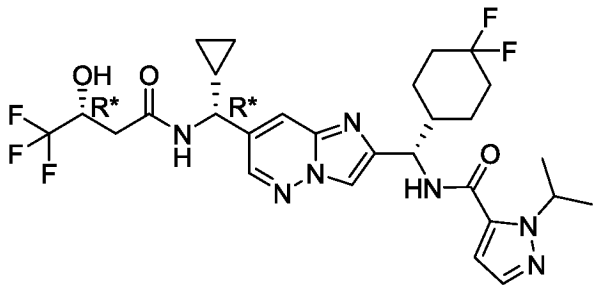


3-циклопропил-*N*-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид (промежуточное соединение 175) отделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (AS-H 2 x 25 см, 15% IPA / CO_2, 65 мл/мин) с получением пары диастереомеров, оба из которых дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водный NH_4OH (20 мМ)). Пример 128 представлял собой первый элюирующий с помощью СФХ диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,76 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,66 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,31 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,46–2,39 (м, 1H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,20–2,09 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 1H), 1,82–1,69 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H), 1,07 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,03–0,94 (м, 2H), 0,93–0,81 (м, 2H), 0,62–0,46 (м, 3H),

0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,2. Пример 129 представлял собой второй элюирующийся при СФХ диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,46–2,40 (м, 1H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H), 1,91–1,83 (м, 1H), 1,82–1,68 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,32–1,17 (м, 2H), 1,04–0,96 (м, 5H), 0,93–0,82 (м, 2H), 0,62–0,56 (м, 1H), 0,56–0,46 (м, 2H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,3.

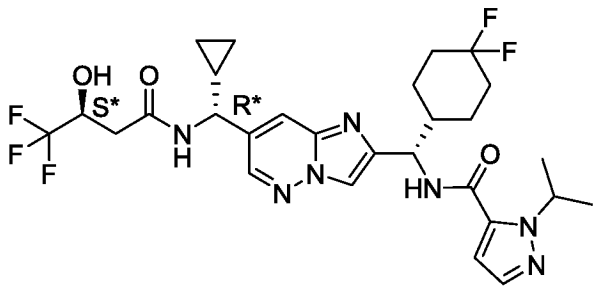
Пример 130

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 131

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

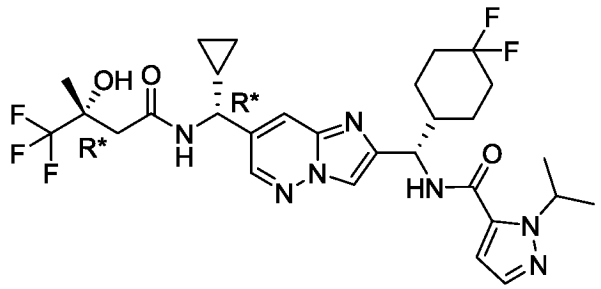


N-((1*S*)-(7-((1*R**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 177) отделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной

фазы (Whelk-01 (R,R) 2 x 25 см, 15% IPA / CO_2 80 мл/мин). Первой элюирующейся фракцией была основная пара диастереомеров, которую далее подвергали СФХ с хиральной неподвижной фазой (Lux Cell-4 2 x 25 см, 12% MeOH в CO_2, 80 мл/мин). Пример 130 представлял собой первый элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,37 (тд, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,38–4,23 (м, 2H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 3H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,78–1,69 (м, 1H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,28 (м, 8H), 1,28–1,17 (м, 2H), 0,63–0,48 (м, 3H), 0,44–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 612,3. Пример 131 представлял собой второй элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78–8,65 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,36 (тд, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,40–4,28 (м, 2H), 2,22–2,12 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 3H), 1,91–1,79 (м, 2H), 1,78–1,68 (м, 1H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,44–1,29 (м, 8H), 1,28–1,18 (м, 2H), 0,61–0,48 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 612,3.

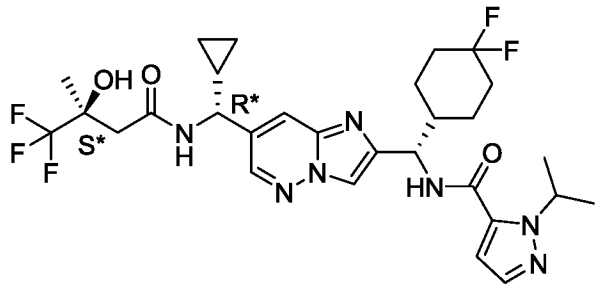
Пример 132

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 133

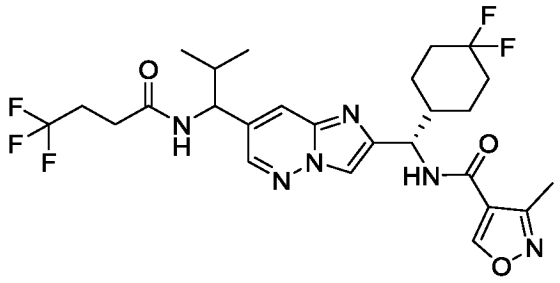
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



N-((1*S*)-(7-((1*R**)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 178) отделяли с использованием СФХ с помощью хиральной неподвижной фазы (AD-H 2 x 25 см, 15% IPA / CO_2 65 мл/мин). Пример 132 представлял собой первый элюирующийся при СФХ диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77–8,65 (м, 2H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,43–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,64–2,54 (м, 1H), 2,43 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 10H), 1,29–1,16 (м, 2H), 0,63–0,49 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,3. Пример 133 представлял собой второй элюирующийся при СФХ диастереомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76–8,67 (м, 2H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,43–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,62–2,54 (м, 1H), 2,46–2,41 (м, 1H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 10H), 1,28–1,19 (м, 2H), 0,63–0,47 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,3.

Пример 134

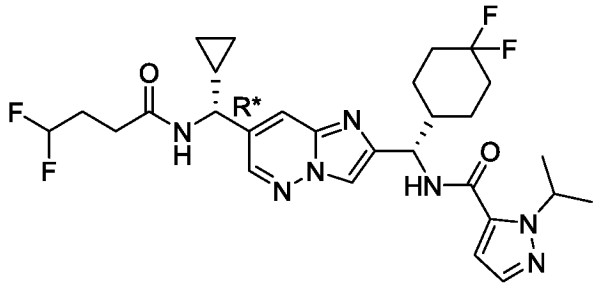
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-(2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение, смесь диастереомеров, получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и бромида изопропилмагния вместо бромида циклопропилмагния. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43–9,39 (м, 1H), 8,67–8,62 (м, 1H), 8,52–8,44 (м, 1H), 8,47 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,18–5,10 (м, 1H), 4,74–4,66 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,10–2,02 (м, 2H), 2,02–1,93 (м, 1H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 2H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 1H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,82 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 571,4.

Пример 135

N-((1*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

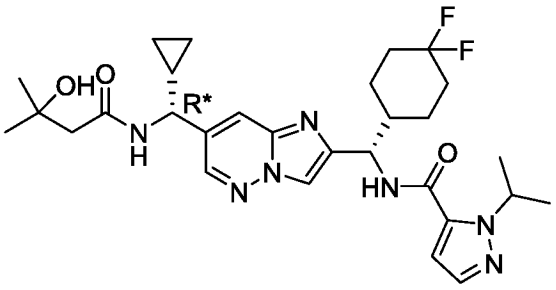


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 179) отделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-O1 (S,S), 5 мкм, 250 x 21,2 мм, 40% IPA в CO_2). Одну фракцию дополнительно очищали СФХ с хиральной неподвижной фазой (Chiralpak IC, 5 мкм, 250 x 21,2 мм, 40% IPA в CO_2) с получением указанного в

заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26–5,91 (м, 1H), 5,37 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,40–2,30 (м, 2H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 4H), 1,91–1,85 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,43–1,28 (м, 7H), 1,28–1,17 (м, 2H), 0,62–0,55 (м, 1H), 0,54–0,45 (м, 2H), 0,42–0,36 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 578,3.

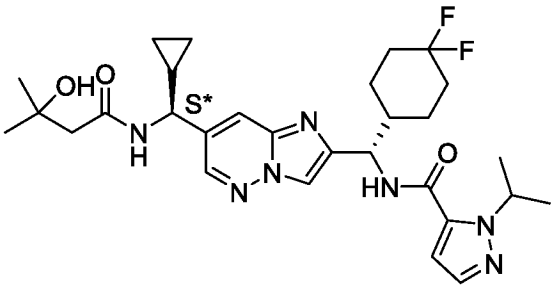
Пример 136

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 137

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

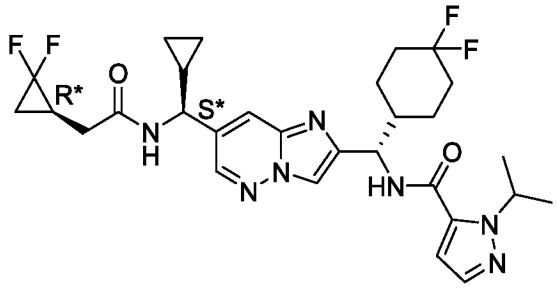


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(3-гидрокси-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 180) отделяли с использованием СФХ с помощью хиральной неподвижной фазы (Whelk-O1 SS3, 3 мкм, 100 x 4,6 мм, 35% MeOH с 0,2% TEA / CO_2). Пример 136 представлял собой первый элюирующийся

диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,46–8,40 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,29 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,22 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,14–2,06 (м, 1H), 2,02–1,86 (м, 2H), 1,85–1,77 (м, 1H), 1,77–1,62 (м, 2H), 1,59–1,50 (м, 1H), 1,36–1,22 (м, 7H), 1,21–1,11 (м, 2H), 1,10–1,03 (м, 6H), 0,55–0,40 (м, 3H), 0,34–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 572,3. Пример 137 представлял собой второй элюирующийся диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,50–8,36 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,30 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,23 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,26–2,17 (м, 2H), 2,15–2,05 (м, 1H), 2,03–1,85 (м, 2H), 1,85–1,77 (м, 1H), 1,77–1,60 (м, 2H), 1,59–1,48 (м, 1H), 1,36–1,22 (м, 7H), 1,21–1,11 (м, 2H), 1,10–1,03 (м, 6H), 0,56–0,39 (м, 3H), 0,35–0,25 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 572,3.

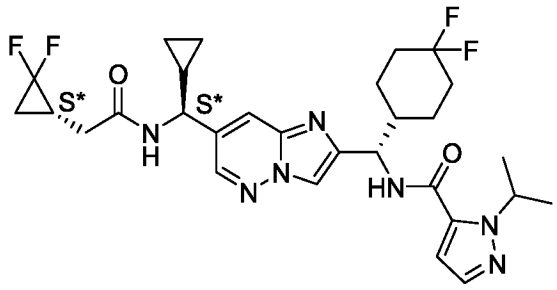
Пример 138

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



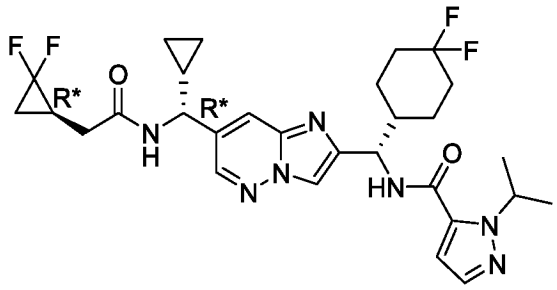
Пример 139

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклопропил(2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



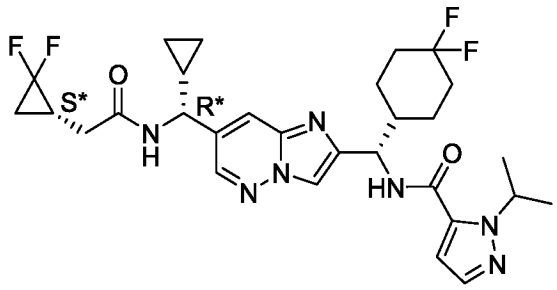
Пример 140

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 141

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

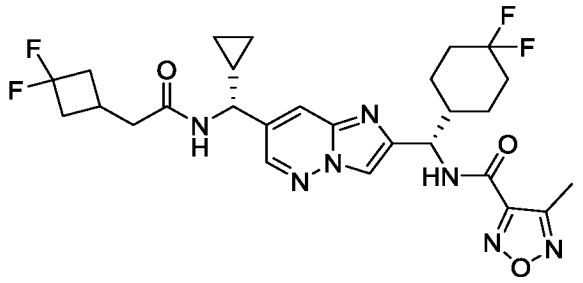


N-((1*S*)-(7-(циклопропил(2-(2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 181) отделяли с помощью СФХ с

использованием хиральной неподвижной фазы (Whelk-O1 (S,S), 5 мкм, 250 x 21,2 мм, 40% IPA / CO_2) с получением трех фракций. Пример 138, вторая элюирующаяся с помощью СФХ фракция, представляла собой второстепенный диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,41–2,33 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,93–1,84 (м, 2H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,67–1,52 (м, 2H), 1,44–1,29 (м, 7H), 1,28–1,15 (м, 4H), 0,61–0,46 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,3. Пример 139, третья элюирующаяся с помощью СФХ фракция, представляла собой второстепенный диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (септет, J = 6,7 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,44–2,33 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,70 (м, 4H), 1,66–1,59 (м, 1H), 1,58–1,49 (м, 1H), 1,44–1,28 (м, 7H), 1,26–1,16 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,3. Первая элюирующаяся фракция представляла собой смесь диастереомеров и была дополнительно очищена СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250 x 21,2 мм, 13% IPA / CO_2). Пример 140, первая элюирующаяся фракция, представляла собой основной диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,41–2,34 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,85 (м, 2H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,66–1,53 (м, 2H), 1,43–1,29 (м, 7H), 1,26–1,15 (м, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,3. Пример 141, вторая элюирующаяся фракция, представляла собой основной диастереомер: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (септет, J = 6,6 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,43–2,30 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,92–1,69 (м, 4H), 1,67–1,59 (м, 1H), 1,58–1,49 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 7H), 1,26–1,15 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,3.

Пример 142

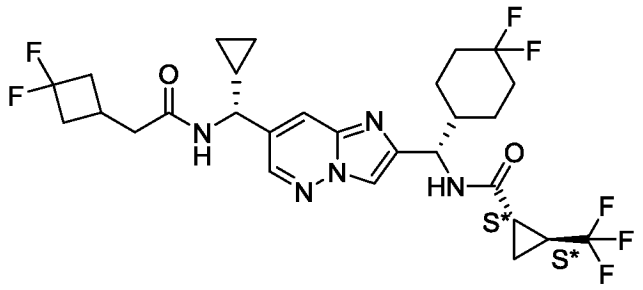
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



В колбу помещали брусок для перемешивания, 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (154 мг, 1,2 ммоль) и тионилхлорид (10,9 мл, 150 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь конденсировали в масло янтарного цвета и растворяли в сухом DCM (1,2 мл) с получением 1M маточного раствора 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида. Во флакон загружали *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 171), DCM (5 мл) и основание Хюнига (150 мкл, 0,86 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C, добавляли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид (340 мкл, 0,34 ммоль, 1M в DCM) и раствор перемешивали в течение 1 ч, пока он не нагрелся до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали водой, затем солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали в стекловидное твердое вещество. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% (10% MeOH в этилацетате) / гексана). Материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, от 10% до 100% MeCN / водного NH_4OH (20 мМ)). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,63–2,49 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,35–2,29 (м, 3H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,15–2,06 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 2H), 1,86–1,79 (м, 1H), 1,78–1,61 (м, 2H), 1,58–1,46 (м, 1H), 1,36–1,26 (м, 1H), 1,25–1,10 (м, 2H), 0,55–0,36 (м, 3H), 0,34–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,3.

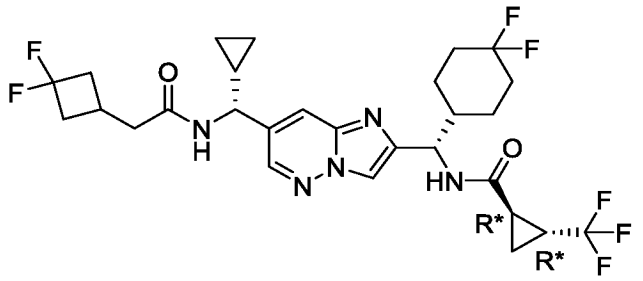
Пример 143

(Транс-1*S**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 144

(Транс-1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид

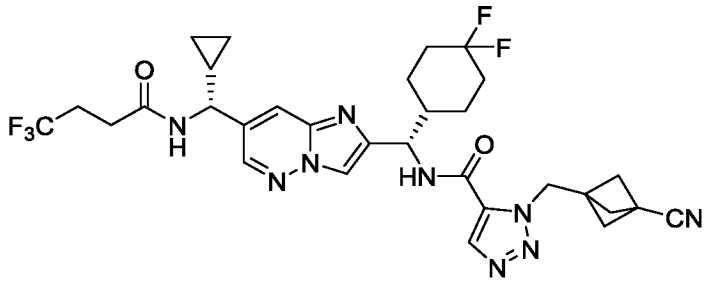


(Транс-1,2)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид (промежуточное соединение 182) отделяли с использованием СФХ с хиральной неподвижной фазой (Chiralpak IA, 250 x 21 мм, 15% MeOH / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных *транс*-диастереомеров. Пример 143 представлял собой первую элюирующуюся фракцию при СФХ. Пример 143: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,10–4,93 (м, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,44–2,37 (м, 3H), 2,37–2,23 (м, 3H), 2,14–1,92 (м, 4H), 1,86–1,66 (м, 3H), 1,61–1,52 (м, 1H), 1,39–1,26 (м, 1H), 1,25–1,13 (м, 4H), 0,64–0,43 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,3. Пример 144 представлял собой вторую элюирующуюся фракцию при СФХ. Пример 144: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H),

7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,12–4,76 (м, 1H), 4,28 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,46–2,36 (м, 3H), 2,36–2,22 (м, 3H), 2,18–1,92 (м, 4H), 1,86–1,66 (м, 3H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,42–1,28 (м, 1H), 1,28–1,17 (м, 2H), 1,16–1,06 (м, 2H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,41–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,3.

Пример 145

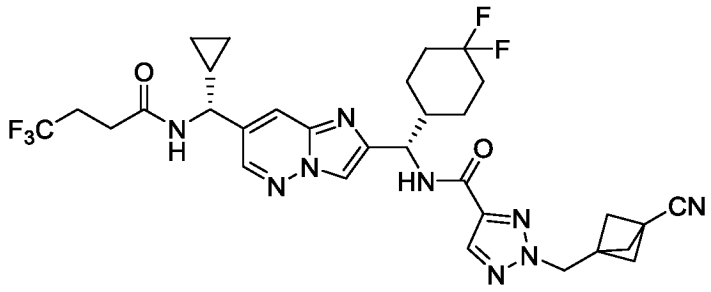
1-((3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)метил)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 187) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94–7,90 (м, 2H), 7,01 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,43 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,15–5,08 (м, 1H), 4,92 (д, *J* = 14,1 Гц, 1H), 4,72 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,53–4,46 (м, 1H), 2,58–2,39 (м, 4H), 2,26–2,14 (м, 1H), 2,13–2,03 (м, 2H), 1,87 (дд, *J* = 9,5, 2,2 Гц, 3H), 1,81 (дд, *J* = 9,5, 2,2 Гц, 3H), 1,76–1,59 (м, 4H), 1,58–1,48 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,23–1,14 (м, 1H), 0,82–0,67 (м, 2H), 0,59–0,49 (м, 1H), 0,46–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 660,3.

Пример 146

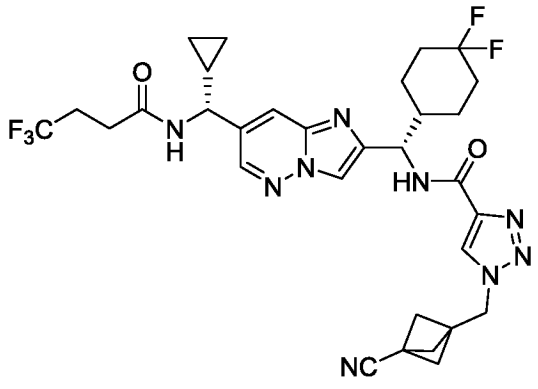
2-((3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)метил)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 188) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,86–7,84 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,32–5,26 (м, 1H), 4,52 (д, *J* = 2,8 Гц, 2H), 4,37–4,29 (м, 1H), 2,57–2,43 (м, 4H), 2,31–2,22 (м, 6H), 2,21–2,02 (м, 3H), 2,02–1,92 (м, 1H), 1,82–1,61 (м, 3H), 1,57–1,47 (м, 1H), 1,47–1,35 (м, 1H), 1,23–1,14 (м, 1H), 0,81–0,69 (м, 2H), 0,56–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 660,3.

Пример 147

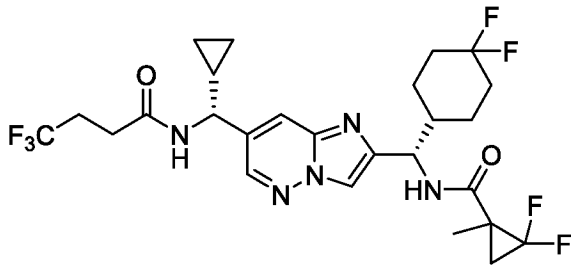
1-((3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)метил)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 1-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 189) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,86–7,83 (м, 1H), 6,08 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,35–5,27 (м, 1H), 4,49 (д, *J* = 1,3 Гц, 2H), 4,36–4,29 (м, 1H), 2,59–2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 6H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,10–2,03 (м, 1H), 2,03–1,96 (м, 1H), 1,82–1,62 (м, 4H), 1,61–1,48 (м, 1H), 1,47–1,36 (м, 1H), 1,21–1,11 (м, 1H), 0,80–0,68 (м, 2H), 0,56–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 660,3.

Пример 148

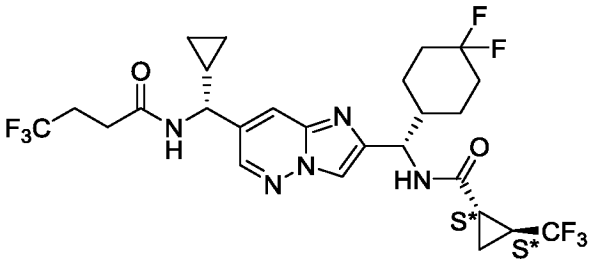
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 4 с использованием 2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35–8,31 (м, 1H), 7,83–7,81 (м, 1H), 7,80 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,81–6,67 (м, 1H), 6,10–6,01 (м, 1H), 5,18–5,07 (м, 1H), 4,38–4,28 (м, 1H), 2,60–2,44 (м, 4H), 2,22–2,09 (м, 2H), 2,09–1,95 (м, 2H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,81–1,55 (м, 3H), 1,54–1,44 (м, 1H), 1,49–1,36 (м, 3H), 1,36–1,22 (м, 2H), 1,22–1,13 (м, 1H), 0,83–0,69 (м, 2H), 0,58–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,3.

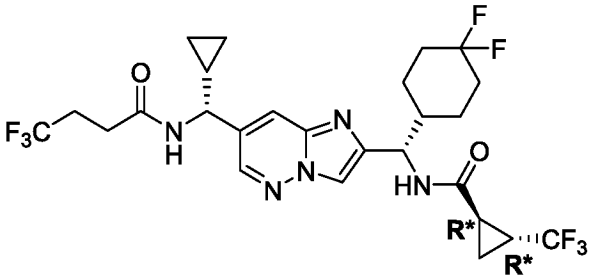
Пример 149

(Транс-1*S**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 150

(Транс-1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид

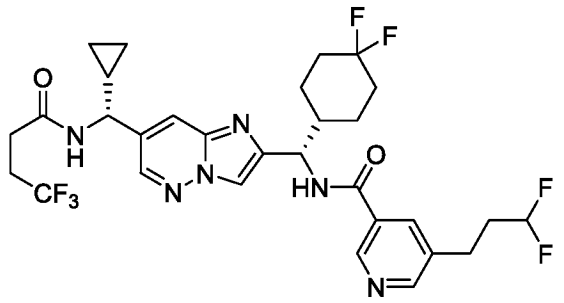


(Транс-1,2)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид (пример 43) отделяли с помощью СФХ (колонка ChiralPak IG 2 x 25 см, элюировали с 12% IPA/CO_2, 100 бар, 70 мл/мин, обнаружение на 220 нм) с получением двух диастереометрических продуктов в виде белых твердых веществ. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 149: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 1,8, 0,8 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,26 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,63–2,42 (м, 4H), 2,23–2,15 (м, 1H), 2,15–1,95 (м, 4H), 1,92–1,57 (м, 4H), 1,53–1,41 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 1H), 1,30–1,20 (м, 2H), 1,20–1,12 (м, 1H), 0,77–0,64 (м, 2H), 0,53–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,3. Второй элюирующийся изомер представлял собой пример 150: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H),

5,08 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,62–2,42 (м, 4H), 2,23–2,16 (м, 1H), 2,16–1,96 (м, 4H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,83–1,66 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,50–1,32 (м, 2H), 1,32–1,20 (м, 3H), 0,76–0,67 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,3.

Пример 151

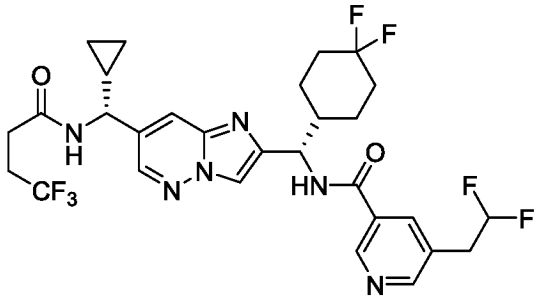
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,3-дифторпропил)никотинамид



Смесь *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 51), 5-(3,3-дифторпропил)никотиновой кислоты (49 мг, 0,24 ммоль, промежуточное соединение 194), HOBt (42 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль) и EDCI (50 мг, 0,26 ммоль) в ACN (2 мл) перемешивали до однородного состояния. Через 48 ч смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Слои разделяли. Органический слой промывали полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и абсорбируют на Celite® для очистки хроматографией на силикагеле (гексаны/этилацетат) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,97– 7,90 (м, 1H), 6,14 (тт, J = 56,6, 4,3 Гц, 1H), 5,21 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 2H), 2,48– 2,43 (м, 2H), 2,29–1,58 (м, 10H), 1,47–1,14 (м, 4H), 0,62– 0,45 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 643,2.

Пример 152

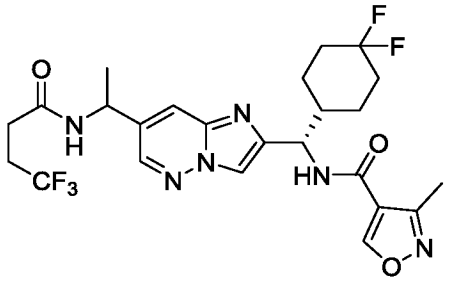
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2,2-дифторэтил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 151 с использованием 5-(2,2-дифторэтил)никотиновой кислоты (промежуточное соединение 197) вместо 5-(3,3-дифторпропил)никотиновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99–8,92 (м, 2H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 6,33 (тт, J = 56,3, 4,4 Гц, 1H), 5,21 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,36–3,25 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,24–2,16 (м, 1H), 2,10–1,87 (м, 3H), 1,84–1,70 (м, 2H), 1,67–1,59 (м, 1H), 1,45–1,36 (м, 1H), 1,32–1,17 (м, 2H), 0,64–0,43 (м, 3H), 0,41–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 629,2.

Пример 153

N-((1*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-(1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

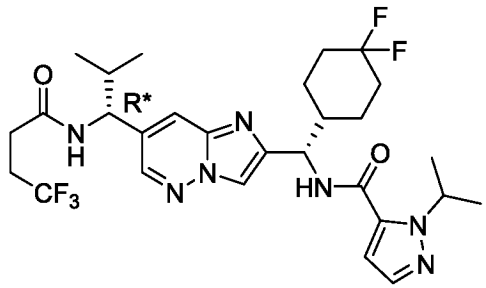


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 39 с использованием *N*-((1*S*)-(7-(1-аминоэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамида (промежуточное соединение 198) вместо *N*-((1*S*)-(7-(амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-

пиразол-4-карбоксамида. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d6*) δ 9,42–9,38 (м, 1H), 8,64 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,56 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,49–8,44 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 5,19–5,10 (м, 1H), 4,98 (п, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,50–2,40 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,18–2,09 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,89–1,69 (м, 3H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,42 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,40–1,34 (м, 1H), 1,29–1,21 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 543,2.

Пример 154

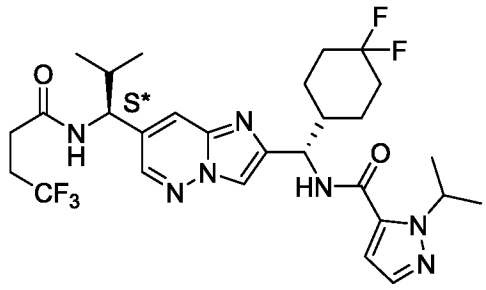
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил(7-((*R**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 201) вместо *N*-((1*S*)-(7-((((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,89 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,41 (тд, *J* = 6,8, 13,2 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,54–2,29 (м, 4H), 2,16–1,86 (м, 5H), 1,60 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 4H), 1,38 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,34–1,15 (м, 2H), 0,97 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,89 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 155

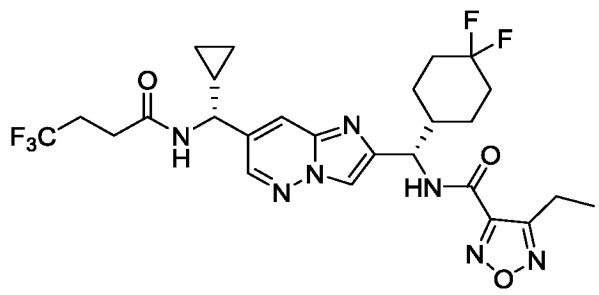
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 58 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-амино-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 202) вместо *N*-((1*S*)-(7-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(3,3,3-трифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,45 (тд, *J* = 6,4, 13,2 Гц, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,72 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,58–2,35 (м, 4H), 2,19–1,91 (м, 5H), 1,76 (с, 2H), 1,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 4H), 1,42 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,38–1,21 (м, 2H), 1,03 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 156

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

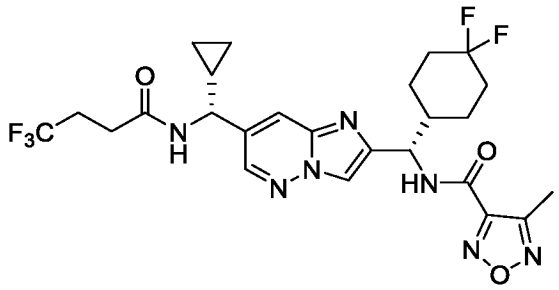


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 5-

циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85–7,89 (м, 1H), 5,25 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,91–3,02 (м, 2H), 2,44–2,61 (м, 4H), 2,17–2,27 (м, 1H), 1,96–2,13 (м, 3H), 1,61–1,88 (м, 3H), 1,33–1,55 (м, 2H), 1,24–1,32 (м, 4H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,45–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,1.

Пример 157

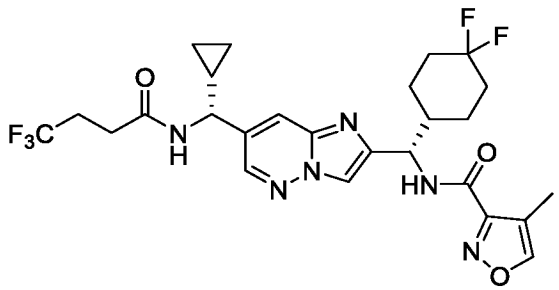
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85–7,90 (м, 1H), 5,25 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,24–4,31 (м, 1H), 2,52 (с, 7H), 2,16–2,27 (м, 1H), 1,95–2,14 (м, 3H), 1,58–1,88 (м, 3H), 1,32–1,54 (м, 2H), 1,21–1,31 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 570,1.

Пример 158

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилизоксазол-3-карбоксамид

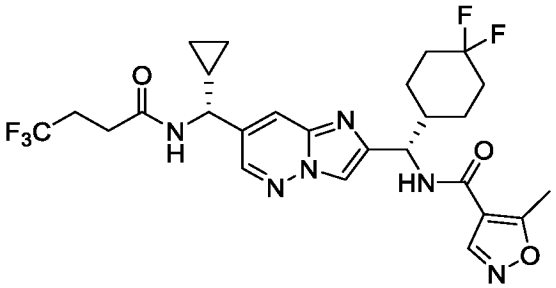


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 4-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты вместо 3-

циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50–8,52 (м, 1H), 8,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85–7,89 (м, 1H), 5,24 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,44–2,60 (м, 4H), 2,14–2,21 (м, 4H), 1,95–2,14 (м, 3H), 1,59–1,87 (м, 3H), 1,33–1,54 (м, 2H), 1,22–1,29 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 569,2.

Пример 159

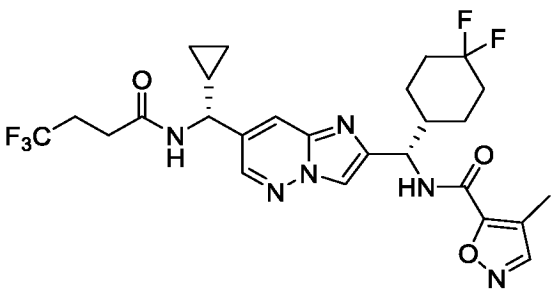
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метилизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,73–8,77 (м, 1H), 8,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84–7,89 (м, 1H), 5,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,42–2,59 (м, 4H), 1,94–2,24 (м, 4H), 1,67–1,87 (м, 2H), 1,58–1,67 (м, 1H), 1,42–1,52 (м, 1H), 1,31–1,42 (м, 1H), 1,20–1,30 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 569,2.

Пример 160

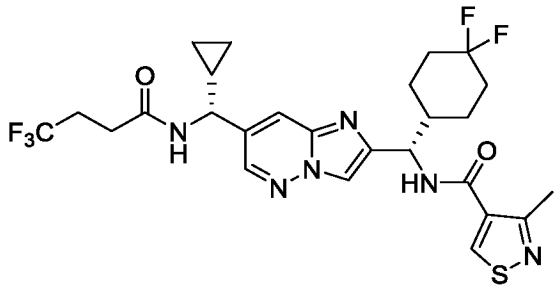
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 4-метилизоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 5,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,45–2,61 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,16–2,26 (м, 1H), 1,95–2,14 (м, 3H), 1,57–1,88 (м, 3H), 1,42–1,53 (м, 1H), 1,31–1,42 (м, 1H), 1,20–1,31 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 569,2.

Пример 161

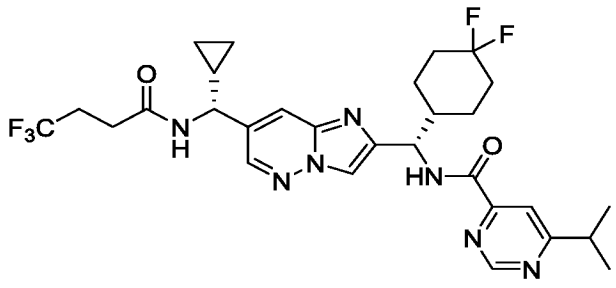
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 3-метилизотиазол-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,27 (с, 1H), 8,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84–7,89 (м, 1H), 5,25 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,43–2,59 (м, 7H), 1,94–2,26 (м, 4H), 1,62–1,88 (м, 3H), 1,34–1,57 (м, 2H), 1,20–1,31 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 585,1.

Пример 162

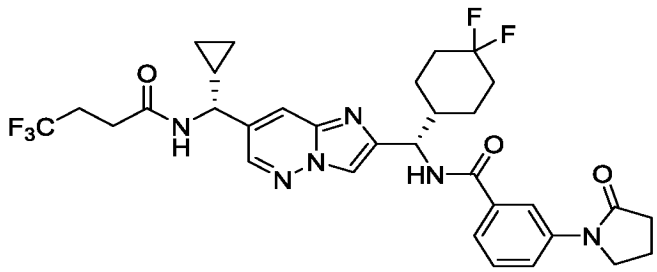
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-изопропилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 75 с использованием 6-изопропилпиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,88–7,91 (м, 1H), 5,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,09–3,20 (м, 1H), 2,46–2,62 (м, 4H), 2,20–2,31 (м, 1H), 1,94–2,15 (м, 3H), 1,62–1,90 (м, 3H), 1,43–1,56 (м, 1H), 1,31–1,37 (м, 6H), 1,22–1,31 (м, 1H), 1,22–1,31 (м, 1H), 0,67–0,76 (м, 2H), 0,47–0,55 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 608,3.

Пример 163

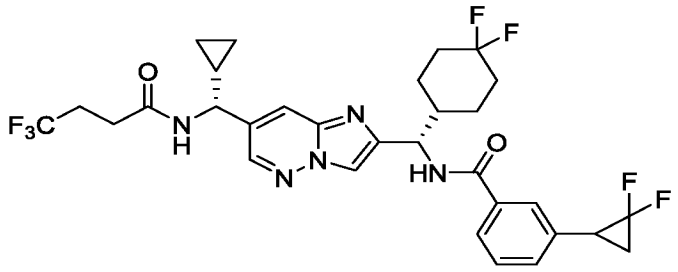
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид



К раствору *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (23 мг, 0,05 ммоль, промежуточное соединение 51) и 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты (13,3 мг, 0,065 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли EDCI (9,1 мг, 0,06 ммоль), HOAt (7,3 г, 0,052 ммоль) и DIPEA (16,5 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь упаривали в высоком вакууме и остаток растворяли в DMSO. Полученный раствор очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Waters X-bridge C18 19 x 100 мм; деионизированную воду и метанол для ВЭЖХ использовали в качестве элюента, градиент от 30–60 до 80–100% метанола) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,81–7,83 (м, 1H), 7,65–7,69 (м, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,54–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,19–2,21 (м, 3H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,53–1,54 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 647,2.

Пример 164

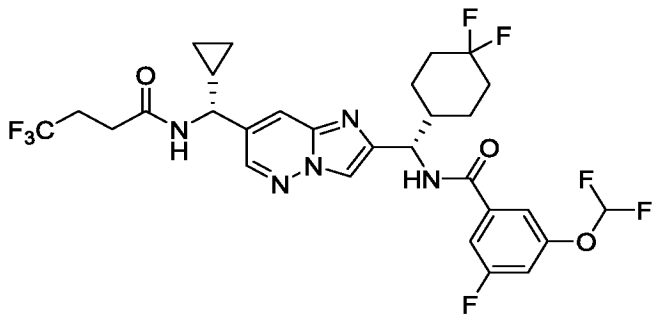
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторциклопропил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(2,2-дифторциклопропил)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,46 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73–7,75 (м, 2H), 7,41–7,44 (м, 2H), 5,28 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,91–2,93 (м, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,89–1,91 (м, 1H), 1,78–1,80 (м, 3H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,22–1,25 (м, 1H), 0,68–0,70 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 640,4.

Пример 165

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(дифторметокси)-5-фторбензамид

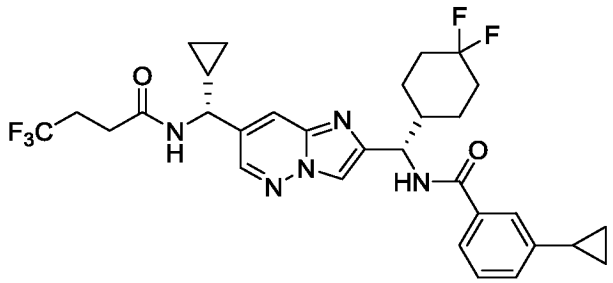


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(дифторметокси)-5-фторбензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,46 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48–7,50 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,95 (т, *J* = 73,2 Гц, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (д, *J*

= 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,22–2,23 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,79–1,81 (м, 2H), 1,62–1,63 (м, 1H), 1,49–1,52 (м, 1H), 1,36–1,38 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 648,2.

Пример 166

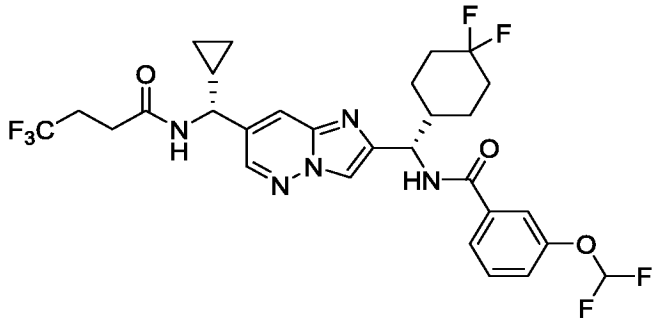
3-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-циклопропилбензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,46 (м, 1H), 8,09–8,10 (м, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 7,58–7,60 (м, 1H), 7,56–7,57 (м, 1H), 7,34–7,36 (м, 1H), 7,25–7,27 (м, 1H), 5,25–5,28 (м, 1H), 4,28–4,29 (м, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,50–2,52 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 3H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,50–1,51 (м, 1H), 1,39–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,98–1,00 (м, 2H), 0,72–0,74 (м, 2H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,4.

Пример 167

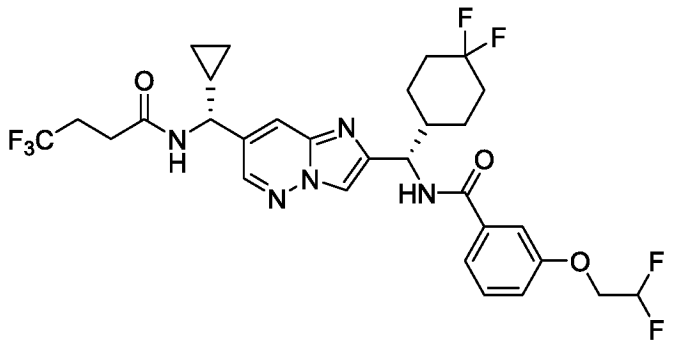
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(дифторметокси)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(дифторметокси)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,43–8,46 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 7,72–7,75 (м, 1H), 7,61–7,63 (м, 1H), 7,51–7,53 (м, 1H), 7,33–7,35 (м, 1H), 6,89–6,92 (м, 1H), 5,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,46–2,49 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,61–1,64 (м, 1H), 1,48–1,51 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 630,2.

Пример 168

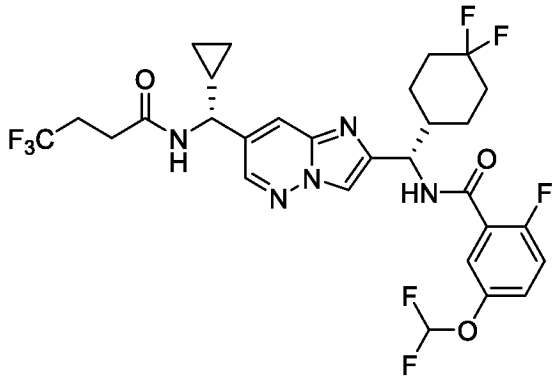
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(2,2-дифторэтокси)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,46 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47–7,50 (м, 1H), 7,45–7,46 (м, 1H), 7,40–7,42 (м, 1H), 7,15–7,17 (м, 1H), 6,17–6,19 (м, 1H), 5,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,29–4,31 (м, 3H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,22–2,23 (м, 1H), 2,10–2,11 (м, 1H), 1,99–2,01 (м, 2H), 1,76–1,77 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 644,3.

Пример 169

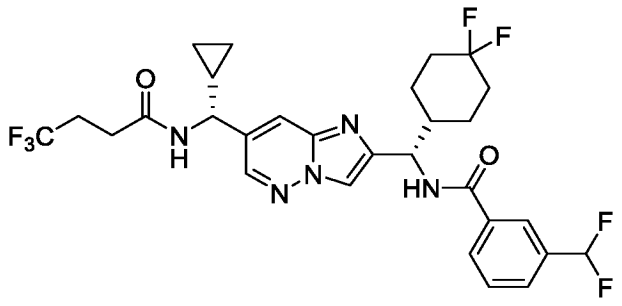
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(дифторметокси)-2-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-(дифторметокси)-2-фторбензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 7,45–7,46 (м, 1H), 7,31–7,33 (м, 1H), 7,25–7,28 (м, 1H), 6,83 (т, *J* = 73,5 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,19–2,20 (м, 1H), 2,05–2,07 (м, 2H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,75–1,76 (м, 2H), 1,66–1,68 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,41–1,44 (м, 1H), 1,26–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 648,4.

Пример 170

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(дифторметил)бензамид

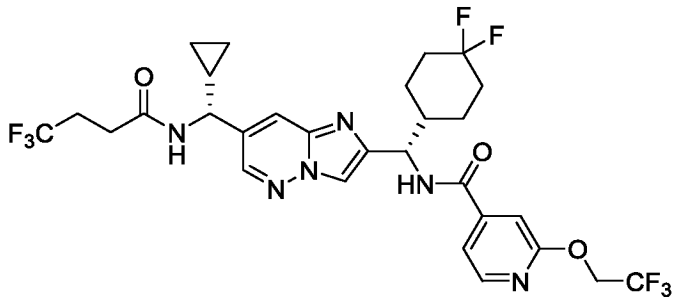


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(дифторметил)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,61 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,84 (т, *J* = 56,0 Гц, 1H),

5,29 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,56–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,22–2,24 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,02–2,04 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,52–1,54 (м, 1H), 1,41–1,43 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,4.

Пример 171

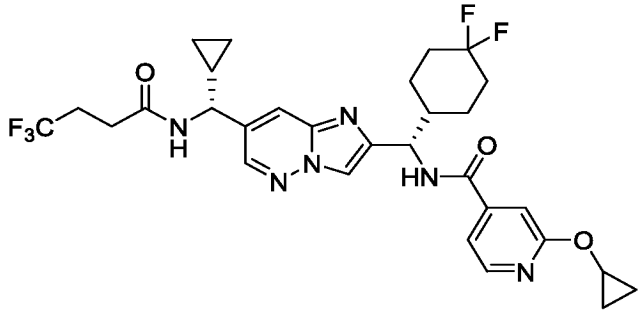
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(2,2,2-трифторэтокси)изоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,39–7,41 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,25 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,89–4,91 (м, 2H), 4,27 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,21–2,22 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 663,2.

Пример 172

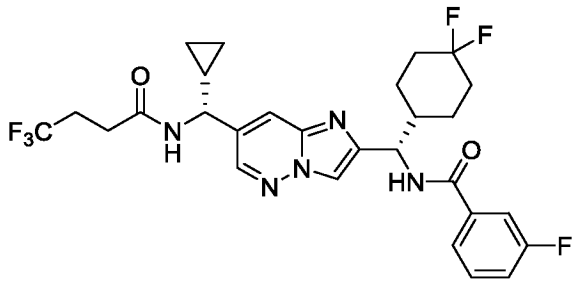
2-циклопропокси-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-циклопропоксиизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 7,33–7,36 (м, J = 1,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,26 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,18–4,20 (м, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 1,97–2,00 (м, 2H), 1,74–1,77 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,41–1,43 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,81–0,83 (м, 2H), 0,70–0,73 (м, 4H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 621,2.

Пример 173

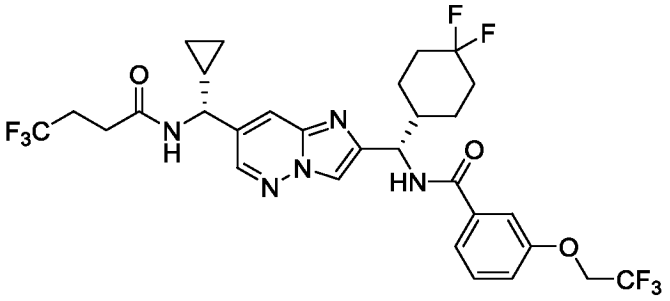
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-фторбензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57–7,59 (м, 1H), 7,48–7,50 (м, 1H), 7,28–7,30 (м, 1H), 5,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,11–2,13 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,38–1,44 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 582,0.

Пример 174

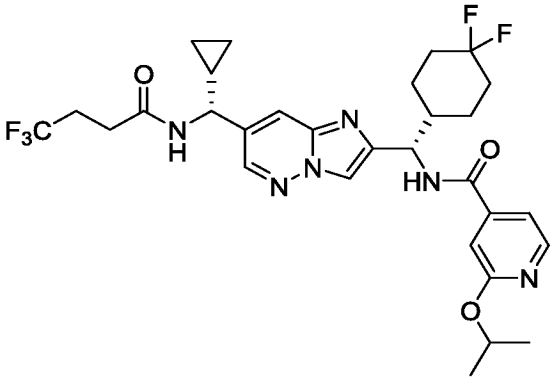
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,53–7,54 (м, 1H), 7,48–7,50 (м, 1H), 7,44 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,17–7,20 (м, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,60 (кв, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,22–2,24 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 662,0.

Пример 175

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-изопропоксиизоникотинамид

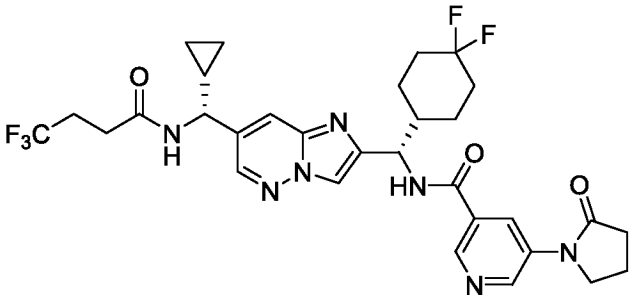


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-изопропоксиизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,27–5,29 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,27

(д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,10–2,11 (м, 1H), 1,98–1,99 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,40 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,1 Гц, 6H), 1,24–1,25 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 623,3.

Пример 176

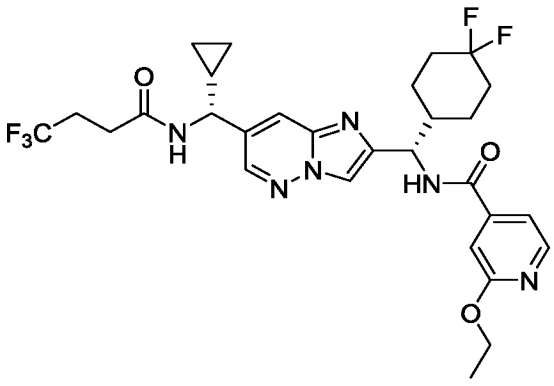
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2-оксопирролидин-1-ил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-(2-оксопирролидин-1-ил)никотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,07–9,08 (м, 1H), 8,76–8,77 (м, 1H), 8,44–8,46 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,29 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,99 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,63 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 3H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 648,2.

Пример 177

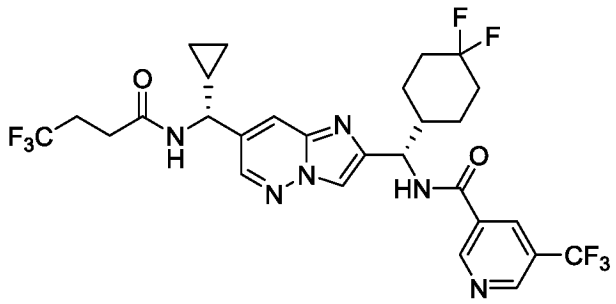
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этоксиизоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-этоксиизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46–8,47 (м, 1H), 8,22 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,28–7,30 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,25 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,36 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,50–2,53 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,44–1,45 (м, 1H), 1,36–1,39 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,2.

Пример 178

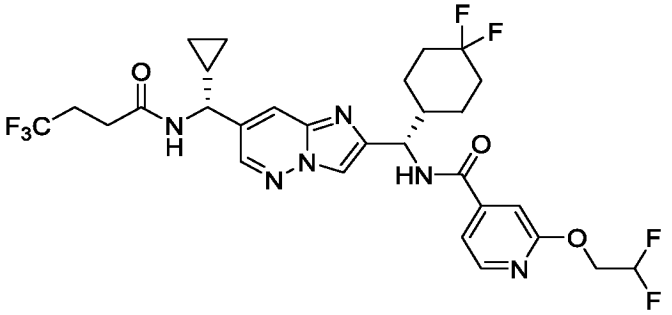
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(трифторметил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-(трифторметил)никотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,24–9,26 (м, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,55–8,58 (м, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,30 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,25–2,26 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,65–1,67 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,40–1,41 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,2.

Пример 179

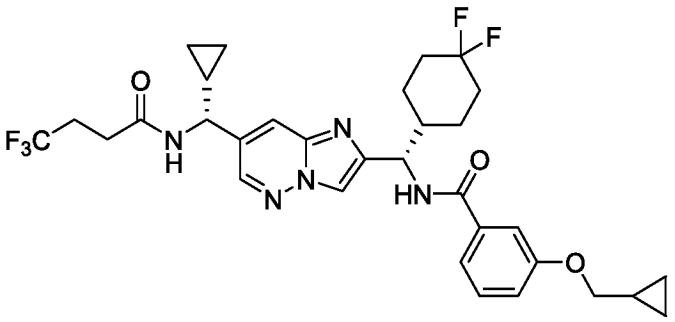
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2-дифторэтокси)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(2,2-дифторэтокси)изоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,35–7,37 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,19–6,21 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,55–4,57 (м, 2H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 1,99–2,01 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,2.

Пример 180

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(циклопропилметокси)бензамид

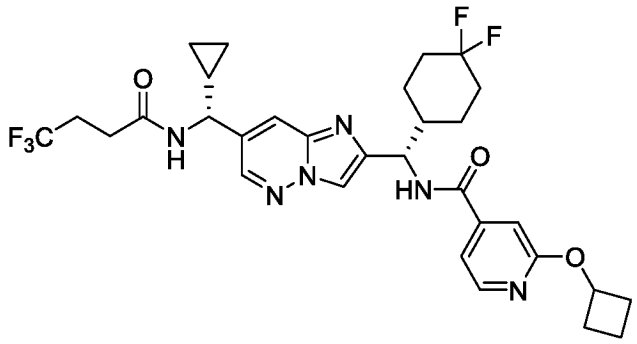


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-(циклопропилметокси)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,46 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,35–7,38 (м, 3H), 7,07–7,08 (м, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,87

(д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,46–2,49 (м, 2H), 2,19–2,21 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,48–1,51 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 2H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,58–0,61 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H), 0,33–0,35 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 634,1.

Пример 181

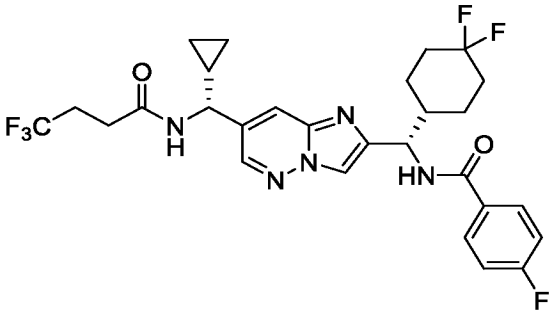
2-циклобутокси-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-циклобутоксиизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45–8,47 (м, 1H), 8,21 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,13–5,17 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,45–2,48 (м, 4H), 2,19–2,21 (м, 1H), 2,10–2,13 (м, 3H), 1,99–2,02 (м, 2H), 1,86–1,89 (м, 1H), 1,80–1,83 (м, 1H), 1,71–1,73 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,41–1,43 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 635,3.

Пример 182

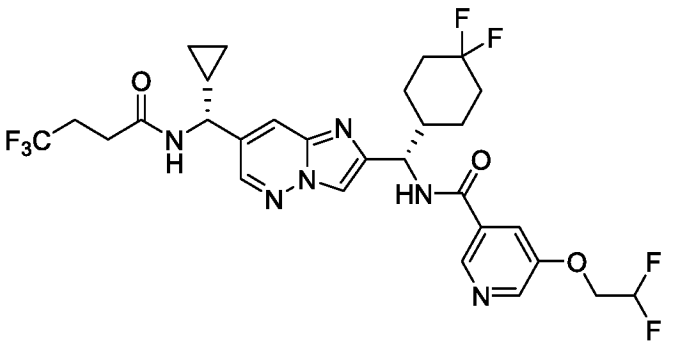
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-фторбензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,48 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89–7,91 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,20 (т, *J* = 8,8, 2H), 5,27 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,56–2,59 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 582,3.

Пример 183

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2,2-дифторэтокси)никотинамид

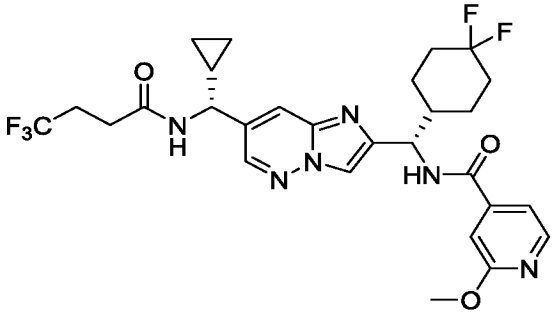


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-(2,2-дифторэтокси)никотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,32 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67–7,69 (м, 1H), 7,44 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,07–6,09 (м, 2H), 5,29 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,24–4,26 (м, 3H), 2,46–2,49 (м, 4H), 2,08–2,11 (м, 2H),

1,95–1,97 (м, 2H), 1,68–1,70 (м, 3H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,35–1,37 (м, 1H), 1,11–1,13 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,47–0,48 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,2.

Пример 184

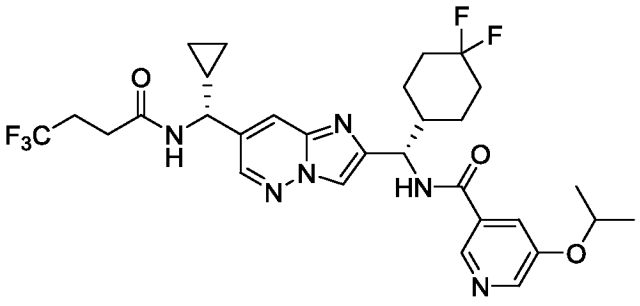
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метоксиизоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-метоксиизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,87–7,88 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,50–2,51 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,0.

Пример 185

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропоксиникатиномид

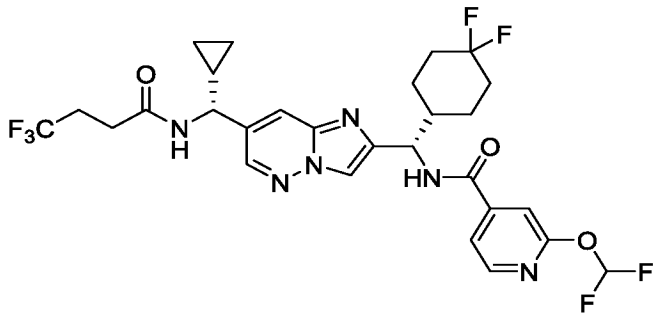


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-изопропоксиникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР

(500 МГц, CD_3OD) δ 8,55–8,57 (м, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75–7,77 (м, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,72–4,78 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 1H), 2,08–2,11 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,79–1,81 (м, 2H), 1,65–1,67 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,40–1,42 (м, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 623,2.

Пример 186

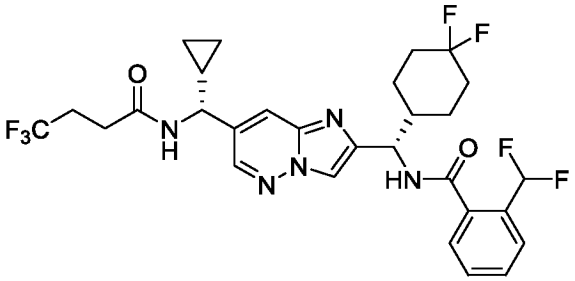
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметокси)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(дифторметокси)изоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55–7,57 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,50–2,52 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 1,99–2,01 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 631,4.

Пример 187

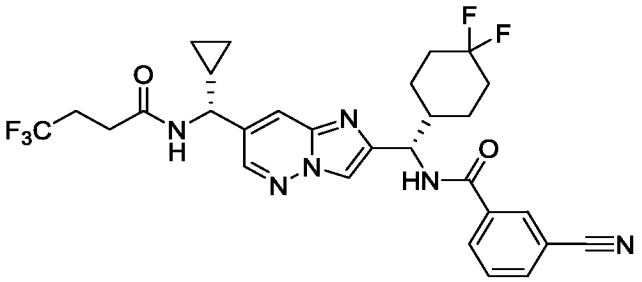
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(дифторметил)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,60–7,62 (м, 1H), 7,57–7,59 (м, 2H), 7,12 (т, *J* = 55,9 Гц, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,51–2,53 (м, 2H), 2,18–2,20 (м, 1H), 2,06–2,08 (м, 2H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,78–1,81 (м, 1H), 1,73–1,75 (м, 1H), 1,67–1,69 (м, 1H), 1,53–1,55 (м, 1H), 1,45–1,48 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,4.

Пример 188

3-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид

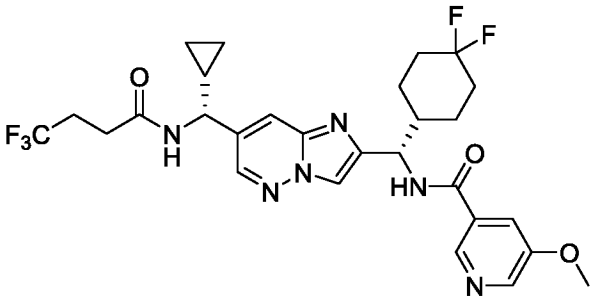


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-цианобензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,87–7,88 (м, 1H), 7,67 (т, *J* = 7,8, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,08–

2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,50–1,51 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 589,2.

Пример 189

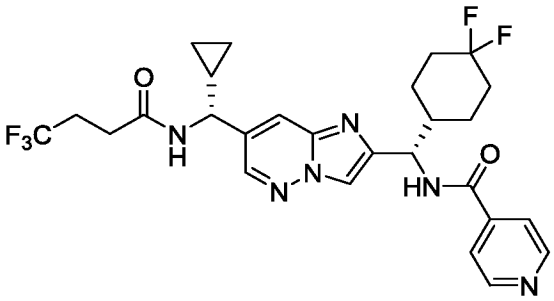
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метоксиникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 5-метоксиникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87–7,88 (м, 1H), 7,80–7,81 (м, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,24 (м, 1H), 2,10–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,79–1,81 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,51–1,53 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,68–0,70 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,2.

Пример 190

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоникотинамид

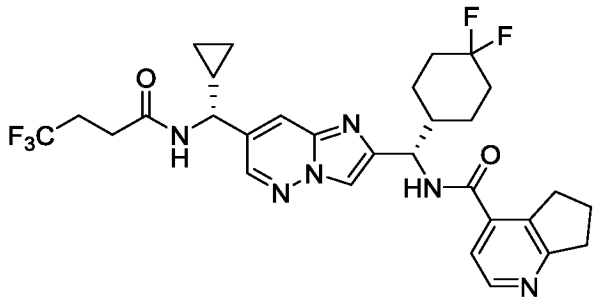


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием изоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной

кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,68–8,72 (м, 2H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84–7,88 (м, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 5,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,51–2,55 (м, 2H), 2,45–2,50 (м, 2H), 2,20–2,24 (м, 1H), 2,05–2,10 (м, 1H), 1,95–2,01 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,63–1,66 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,36–1,40 (м, 1H), 1,24–1,28 (м, 1H), 0,70–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 565,2.

Пример 191

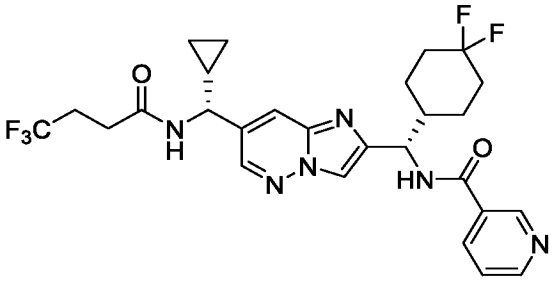
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,37 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,32 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,10 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,03 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,22–2,24 (м, 1H), 2,14–2,16 (м, 2H), 2,05–2,07 (м, 2H), 1,98–2,00 (м, 1H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,69–1,70 (м, 1H), 1,51–1,53 (м, 1H), 1,42–1,43 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H), 2 NH не наблюдается. МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 605,4.

Пример 192

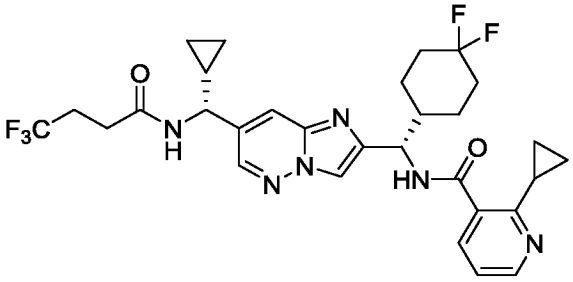
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием никотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,01 (с, 1H), 8,70 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,28–8,32 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55–7,59 (м, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,58 (м, 2H), 2,48–2,53 (м, 2H), 2,25–2,29 (м, 1H), 2,10–2,12 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,80–1,85 (м, 2H), 1,65–1,69 (м, 1H), 1,51–1,54 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,68–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 565,2.

Пример 193

2-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид

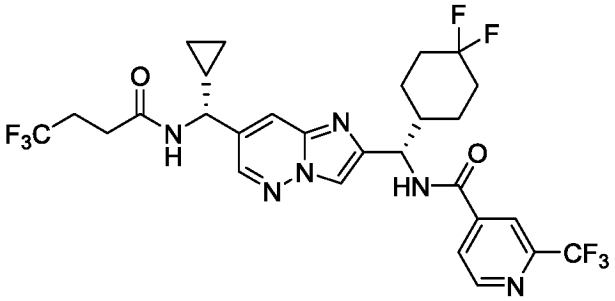


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-циклопропилникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,41–8,43 (м, 1H), 8,09–8,11 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 1H), 7,69–7,70 (м, 1H), 7,19–7,21 (м, 1H), 5,33 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 2H), 2,06–2,08 (м, 2H), 1,97–1,99 (м, 1H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,73–1,75 (м, 1H), 1,53–1,55 (м, 1H), 1,45–1,47 (м,

1H), 1,26–1,27 (м, 1H), 1,05–1,06 (м, 2H), 0,92–0,94 (м, 2H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 605,3.

Пример 194

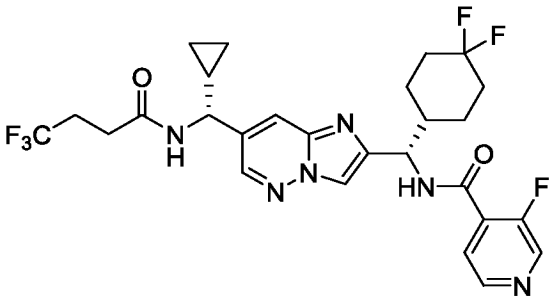
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)изоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,87 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,45–8,47 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00–8,03 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,26 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,40–1,42 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,4.

Пример 195

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-фторизоникотинамид

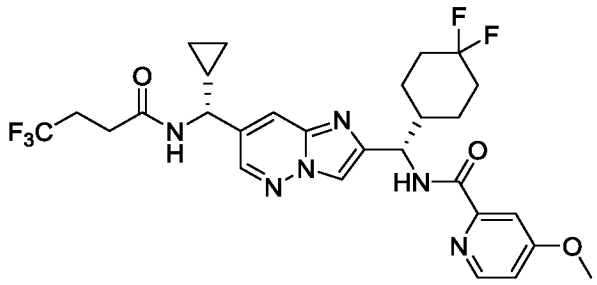


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-фторизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР

(500 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (с, 1H), 8,51 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,07–2,09 (м, 2H), 1,96–1,98 (м, 1H), 1,80–1,82 (м, 1H), 1,74–1,76 (м, 1H), 1,68–1,70 (м, 1H), 1,49–1,52 (м, 1H), 1,41–1,44 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,2.

Пример 196

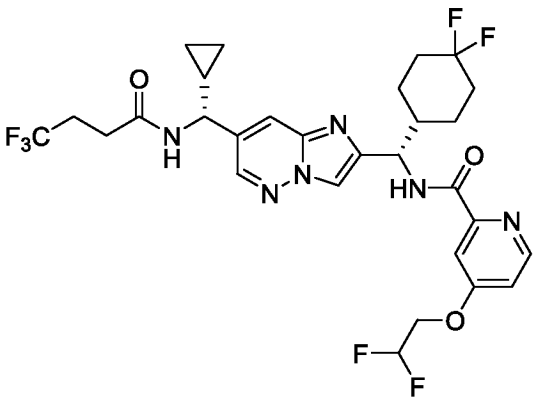
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метоксипиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-метоксипиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45–8,46 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,88–7,89 (м, 1H), 7,64 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,08–7,10 (м, J = 5,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,50–2,52 (м, 2H), 2,21–2,20 (м, 1H), 2,06–2,07 (м, 2H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,75–1,78 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,49–1,50 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,70–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,0.

Пример 197

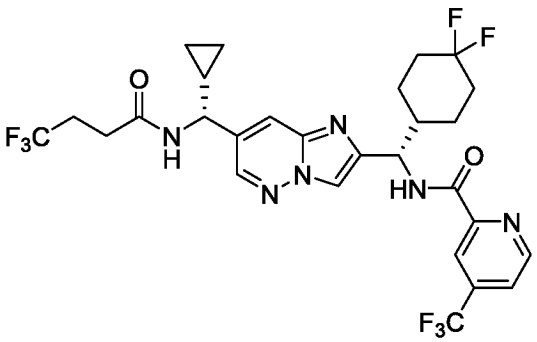
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,17–7,18 (м, 1H), 6,22–6,23 (м, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,40–4,42 (м, 2H), 4,28–4,30 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,22–2,24 (м, 1H), 2,03–2,05 (м, 3H), 1,77–1,80 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,2.

Пример 198

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(трифторметил)пиколинамид

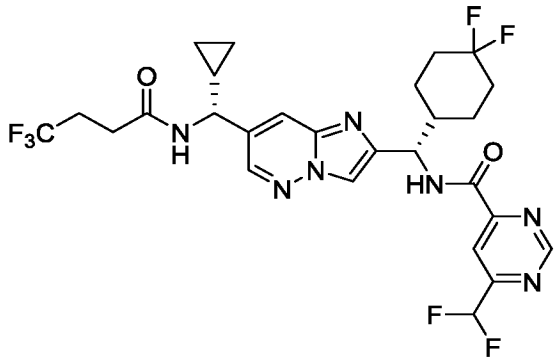


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР

(500 МГц, CD_3OD) δ 8,92 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 2H), 5,30 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,24–2,25 (м, 1H), 2,07–2,08 (м, 1H), 1,99 (д, *J* = 16,2 Гц, 2H), 1,75–1,78 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,41–1,42 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,2.

Пример 199

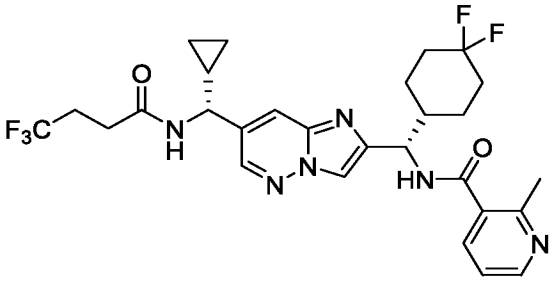
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(дифторметил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(дифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,41 (с, 1H), 8,47–8,48 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,81 (т, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,57–2,55 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,26 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 1,97–1,99 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,24–1,25 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 616,4.

Пример 200

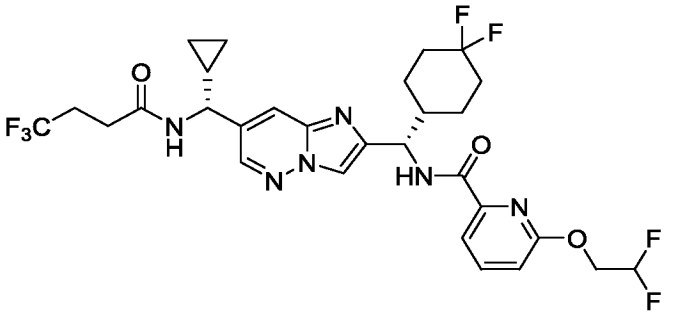
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метилникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-метилникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,48–8,51 (м, 2H), 8,12–8,10 (м, 1H), 7,86–7,89 (м, 1H), 7,78–7,80 (м, 1H), 7,31–7,34 (м, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,49–2,52 (м, 2H), 2,19–2,21 (м, 1H), 2,06–2,08 (м, 2H), 1,97–1,99 (м, 1H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,68–1,70 (м, 1H), 1,51–1,55 (м, 1H), 1,44–1,45 (м, 1H), 1,26–1,28 (м, 1H), 0,69–0,72 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,2.

Пример 201

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиколинамид

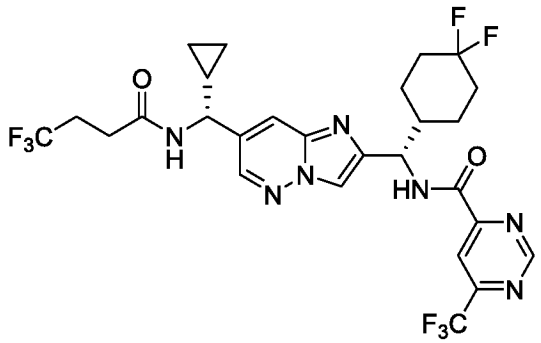


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(2,2-дифторэтокси)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 2H), 7,76 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,25–6,27 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,74–4,78 (м, 2H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,07–2,09 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,63–1,65

(м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,39–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,4.

Пример 202

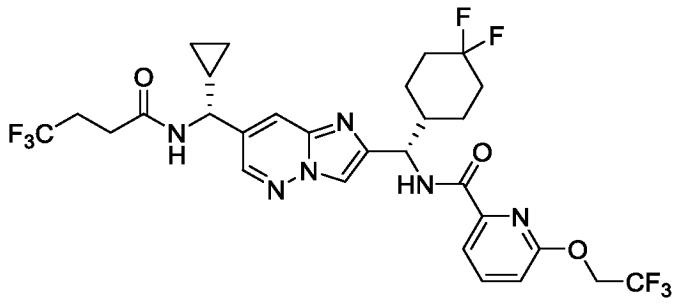
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,51 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,25–2,27 (м, 1H), 2,06–2,08 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,77–1,80 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,47–1,49 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 634,4.

Пример 203

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиколинамид

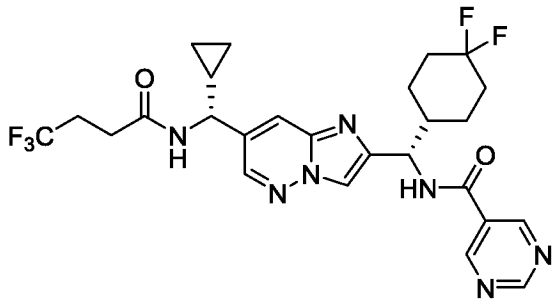


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-

оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 7,80 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,06–5,08 (м, 2H), 4,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,24–2,25 (м, 1H), 2,08–2,09 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 663,2.

Пример 204

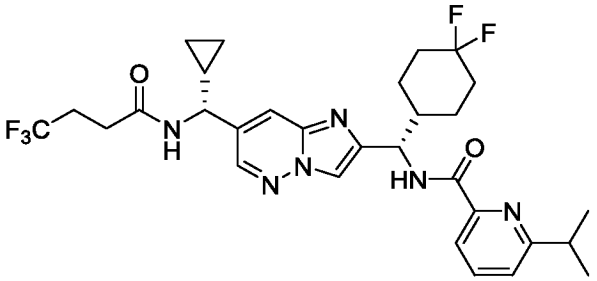
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием пиримидин-5-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 5,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,24 (м, 1H), 2,08–2,11 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,76–1,80 (м, 2H), 1,65–1,67 (м, 1H), 1,48–1,52 (м, 1H), 1,40–1,41 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

Пример 205

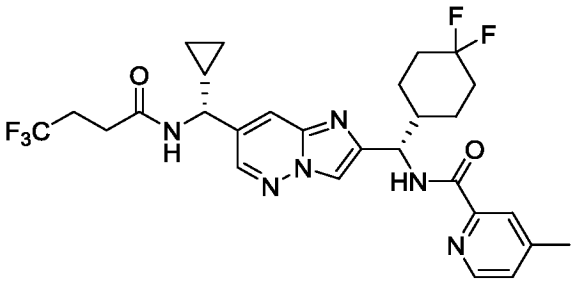
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-изопропилпиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-изопропилпиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88–7,90 (м, 3H), 7,48 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,14–3,16 (м, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,25–2,27 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 1H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,75–1,78 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,51–1,53 (м, 1H), 1,43–1,45 (м, 1H), 1,35–1,37 (м, 6H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 607,1.

Пример 206

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилпиколинамид

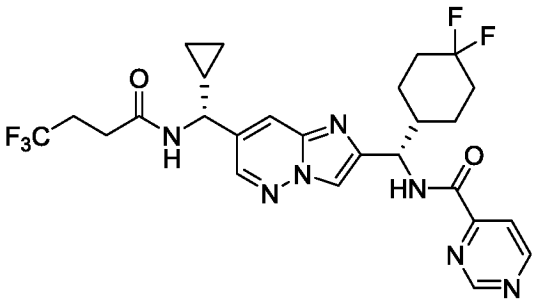


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-метилпиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85–7,89 (м, 1H), 7,36–7,39 (м, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,51–2,56 (м, 2H), 2,50–2,55 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,01–2,04 (м, 2H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,74–1,78 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,40 (м,

1H), 1,25–1,28 (м, 1H), 0,68–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,2.

Пример 207

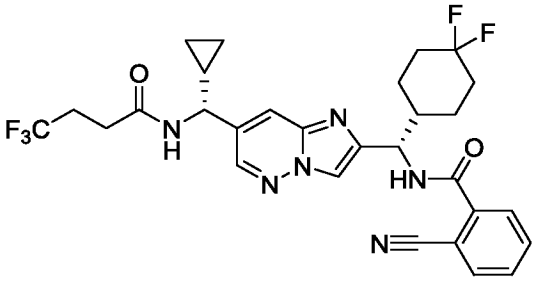
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием пиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 9,01 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05–8,10 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,51–2,54 (м, 2H), 2,44–2,49 (м, 2H), 2,21–2,28 (м, 1H), 2,01–2,05 (м, 1H), 1,94–1,97 (м, 2H), 1,74–1,78 (м, 2H), 1,62–1,68 (м, 1H), 1,44–1,48 (м, 2H), 1,20–1,24 (м, 1H), 0,65–0,69 (м, 2H), 0,45–0,48 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,1.

Пример 208

2-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид

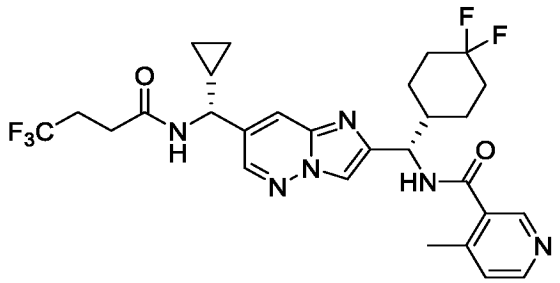


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-цианобензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44–8,45 (м, 1H), 8,26–8,28 (м, 1H), 7,95–7,98 (м, 1H), 7,81–7,84

(м, 2H), 7,76–7,78 (м, 1H), 7,71–7,73 (м, 1H), 5,54–5,56 (м, 1H), 4,27–4,29 (м, 1H), 3,02–3,05 (м, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,04–2,05 (м, 2H), 1,85–1,87 (м, 2H), 1,77–1,78 (м, 2H), 1,44–1,48 (м, 2H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,70 (м, 2H), 0,48–0,49 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 589,2.

Пример 209

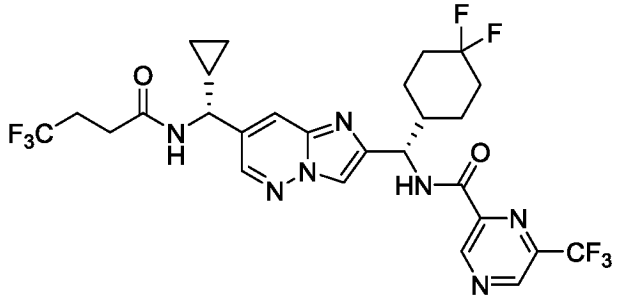
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-метилникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86–7,89 (м, 1H), 7,35 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,19–2,22 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 2H), 1,96–1,98 (м, 1H), 1,82–1,85 (м, 1H), 1,75–1,77 (м, 1H), 1,68–1,70 (м, 1H), 1,55–1,58 (м, 1H), 1,44–1,46 (м, 1H), 1,27–1,29 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H).
МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,2.

Пример 210

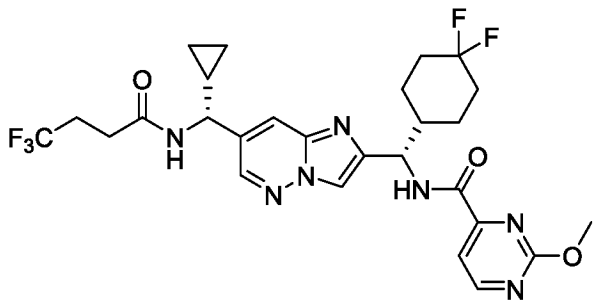
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(трифторметил)пиразин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,52 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,30 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,27–2,28 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,59–1,62 (м, 1H), 1,49–1,50 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 634,4.

Пример 211

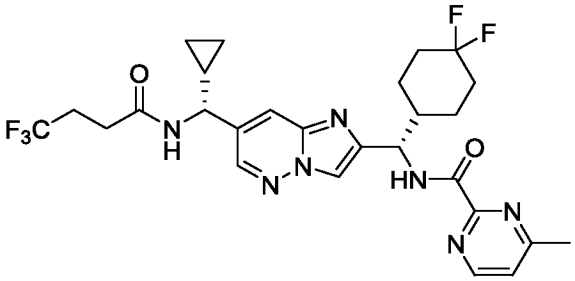
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метоксипиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-метоксипиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 1H), 7,68 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,25–2,26 (м, 1H), 2,03–2,04 (м, 1H), 1,97–1,98 (м, 2H), 1,77–1,78 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,46–1,48 (м, 2H), 1,26–1,27 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,0.

Пример 212

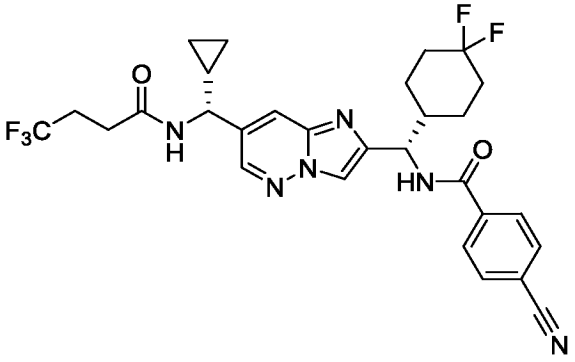
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилпиримидин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-метилпиримидин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88–7,90 (м, 1H), 7,51 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,25 (м, 1H), 2,09–2,12 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,55–1,53 (м, 1H), 1,42–1,44 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,68–0,70 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,2.

Пример 213

4-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)бензамид

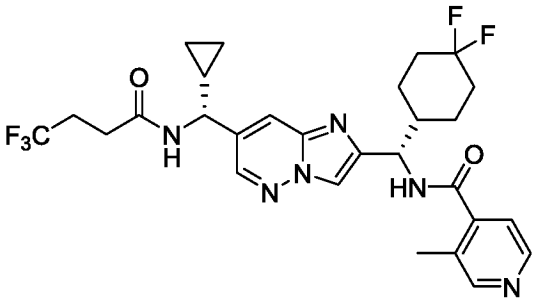


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-цианобензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95–7,98 (м, 2H), 7,87–7,88 (м, 1H), 7,83–7,85 (м, 2H), 5,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H),

2,48–2,50 (м, 2H), 2,24–2,25 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,50–1,53 (м, 1H), 1,39–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 589,2.

Пример 214

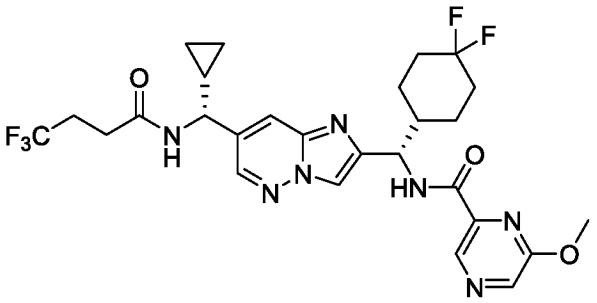
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилизоникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-метилизоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46–8,48 (м, 2H), 8,45 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 1H), 7,37 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,06–2,08 (м, 2H), 1,96–1,99 (м, 1H), 1,81–1,83 (м, 1H), 1,74–1,76 (м, 1H), 1,68–1,70 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 2H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,0.

Пример 215

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метоксипиразин-2-карбоксамид

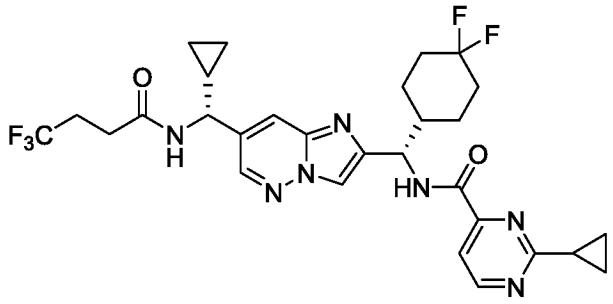


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке

соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75–8,77 (м, 1H), 8,47–8,48 (м, 1H), 8,42–8,44 (м, 1H), 8,14–8,16 (м, 1H), 7,86–7,88 (м, 1H), 5,27–5,29 (м, 1H), 4,26–4,28 (м, 1H), 4,11–4,13 (м, 3H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,24–2,26 (м, 1H), 2,09–2,10 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,44–1,45 (м, 2H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,0.

Пример 216

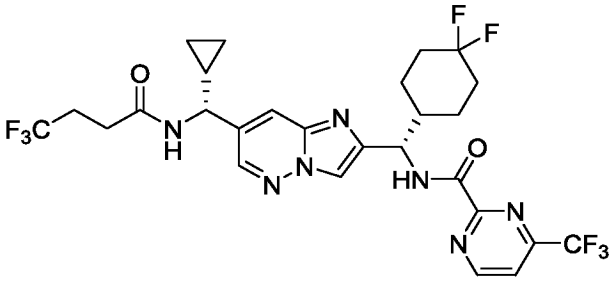
2-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-циклопиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88–7,90 (м, 1H), 7,78 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,34–2,36 (м, 1H), 2,21–2,24 (м, 1H), 2,10–2,11 (м, 1H), 1,97–1,99 (м, 2H), 1,75–1,77 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,47–1,49 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 1,19–1,21 (м, 2H), 1,16–1,18 (м, 1H), 1,12–1,14 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 606,2.

Пример 217

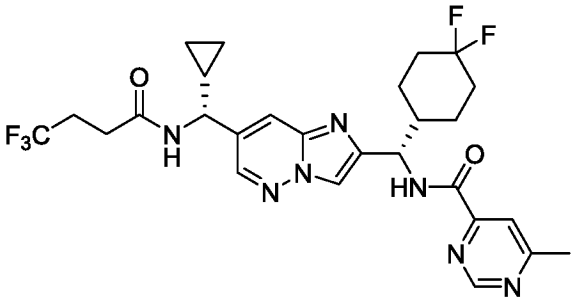
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-(трифторметил)пиримидин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,25–9,27 (м, 1H), 8,44–8,47 (м, 1H), 8,15–8,16 (м, 1H), 8,06–8,07 (м, 1H), 7,87–7,89 (м, 1H), 5,31–5,33 (м, 1H), 4,27–4,28 (м, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,27–2,28 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,65–1,66 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,68–0,70 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 634,4.

Пример 218

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид

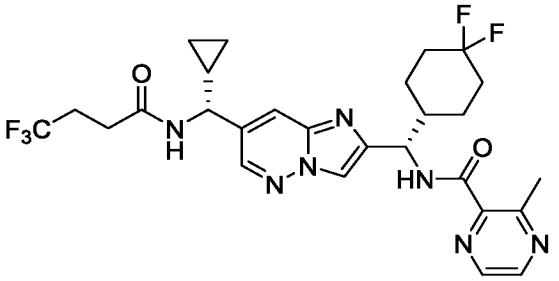


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,13 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,24 (м, 1H), 2,06–2,09 (м, 2H), 1,95–1,97 (м, 1H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,45–1,48 (м, 1H), 1,36–1,39 (м, 1H), 1,24–

1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,2.

Пример 219

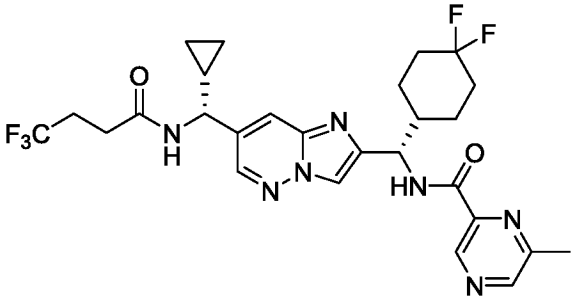
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метилпиразин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,53–8,51 (м, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,89–7,87 (м, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,00–2,04 (м, 3H), 1,75–1,78 (м, 2H), 1,64–1,69 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,40–1,42 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,0.

Пример 220

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метилпиразин-2-карбоксамид

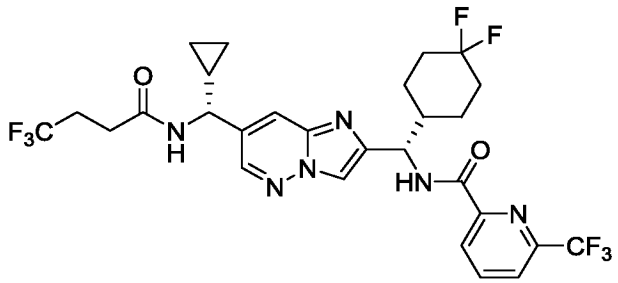


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-метилпиразин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,04 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,45–8,47 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87–7,89

(м, 1H), 5,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,07–2,09 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,19–1,24 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,2.

Пример 221

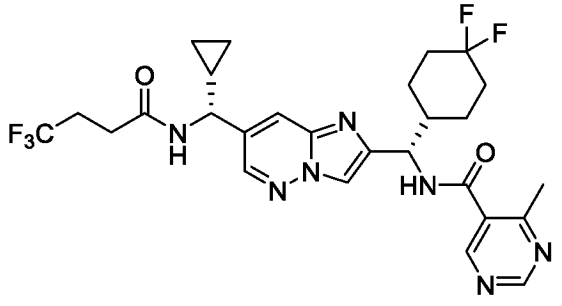
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(трифторметил)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(трифторметил)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45–8,47 (м, 1H), 8,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,24 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,25–2,27 (м, 1H), 2,09–2,10 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,77–1,80 (м, 2H), 1,62–1,64 (м, 1H), 1,47–1,49 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,2.

Пример 222

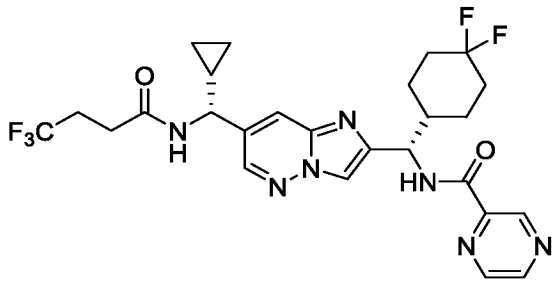
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилпиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,06 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,29 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,58–2,60 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,53–2,55 (м, 1H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 1H), 2,07–2,09 (м, 2H), 1,96–1,99 (м, 1H), 1,80–1,83 (м, 1H), 1,76–1,78 (м, 1H), 1,69–1,71 (м, 1H), 1,53–1,56 (м, 1H), 1,42–1,46 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,49–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,0.

Пример 223

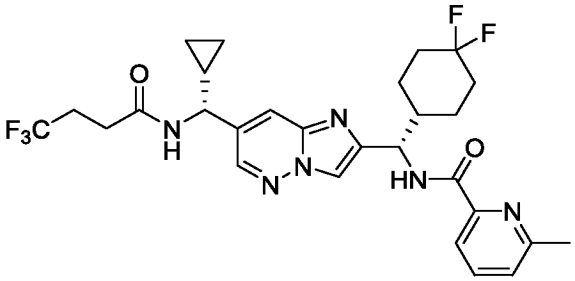
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиразин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием пиразин-2-карбоновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,25 (с, 1H), 8,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,68–8,71 (м, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85–7,88 (м, 1H), 5,30 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,55–2,59 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,05–2,08 (м, 1H), 1,96–2,00 (м, 2H), 1,76–1,79 (м, 2H), 1,63–1,66 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,36–1,40 (м, 1H), 1,24–1,28 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,0.

Пример 224

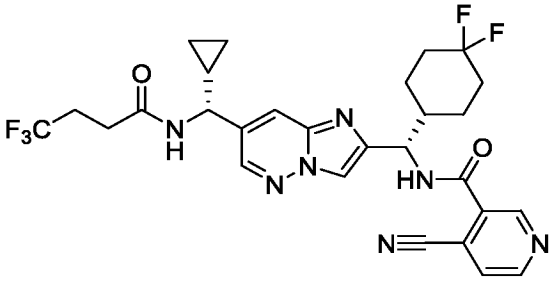
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метилпиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-метилпиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87–7,90 (м, 2H), 7,83 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55–2,58 (м, 2H), 2,47–2,56 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 1H), 2,06–2,09 (м, 1H), 1,98–2,00 (м, 2H), 1,75–1,77 (м, 2H), 1,60–1,63 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,2.

Пример 225

4-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид

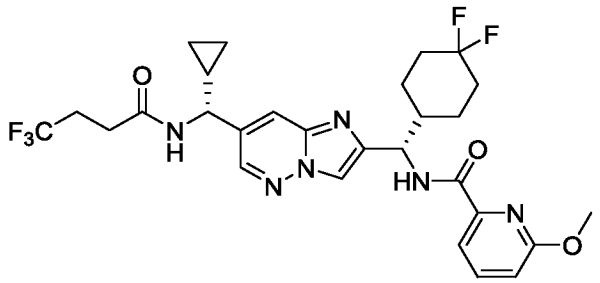


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 4-цианоникотиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,03–9,05 (м, 1H), 8,94–8,96 (м, 1H), 8,45–8,46 (м, 1H), 8,28–8,29 (м, 1H), 7,99–8,00 (м, 1H), 7,84–7,86 (м, 1H), 5,55–5,56 (м, 1H), 4,26–4,28 (м, 1H), 3,05–3,07 (м, 1H), 2,53–2,55 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,04–2,05 (м, 2H), 1,85–1,86 (м, 2H),

1,75–1,77 (м, 2H), 1,42–1,43 (м, 2H), 1,23–1,24 (м, 1H), 0,67–0,69 (м, 2H), 0,47–0,49 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 590,0.

Пример 226

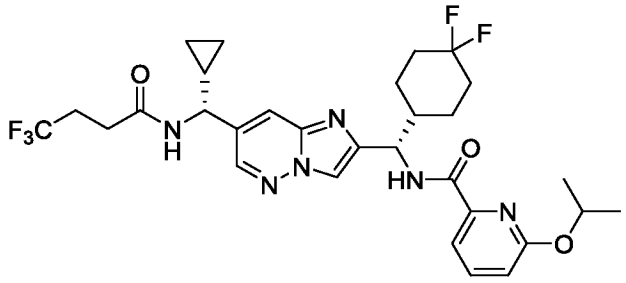
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метоксипиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-метоксипиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (т, *J* = 7,8, 1H), 7,69 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,49–2,50 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,09–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,75–1,77 (м, 2H), 1,66–1,68 (м, 1H), 1,51–1,52 (м, 1H), 1,42–1,45 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,2.

Пример 227

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-изопропоксипиколинамид

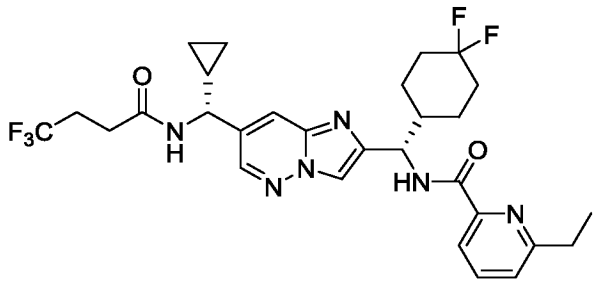


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-изопропоксипиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45–8,47 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79–7,81 (м, 1H), 7,63–

7,65 (м, 1H), 6,90–6,92 (м, 1H), 5,45–5,47 (м, 1H), 5,25–5,27 (м, 1H), 4,25–4,28 (м, 1H), 2,56–2,59 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,05–2,07 (м, 2H), 1,91–1,94 (м, 1H), 1,79–1,82 (м, 2H), 1,69–1,71 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,40 (м, 7H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 623,3.

Пример 228

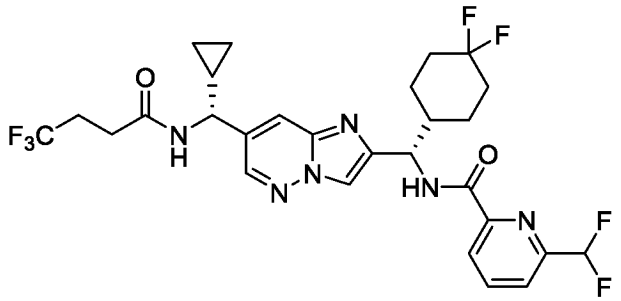
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-этилпиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-этилпиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,91–7,92 (м, 2H), 7,86 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,90 (кв, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,25–2,26 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 1,97–1,98 (м, 2H), 1,79–1,81 (м, 2H), 1,64 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,35 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 593,2.

Пример 229

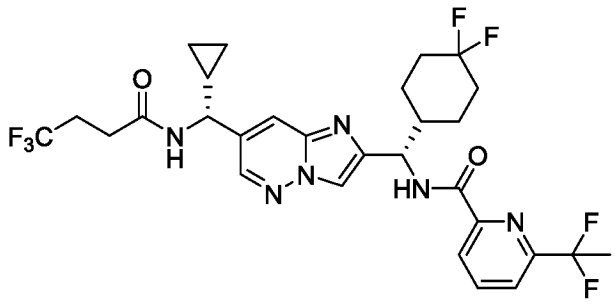
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(дифторметил)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(дифторметил)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,17 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87–7,89 (м, 2H), 6,83 (т, J = 55,1 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,47–2,49 (м, 2H), 2,24–2,26 (м, 1H), 2,07–2,09 (м, 1H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,47–1,49 (м, 1H), 1,38–1,39 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 615,4.

Пример 230

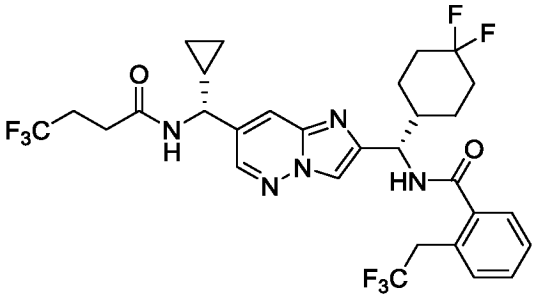
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-(1,1-дифторэтил)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 6-(1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,12–8,14 (м, 2H), 7,90–7,93 (м, 2H), 5,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,56 (м, 2H), 2,45–2,48 (м, 2H), 2,24–2,27 (м, 1H), 2,10–2,15 (м, 4H), 2,00–2,01 (м, 2H), 1,80–1,83 (м, 2H), 1,63–1,67 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 629,2.

Пример 231

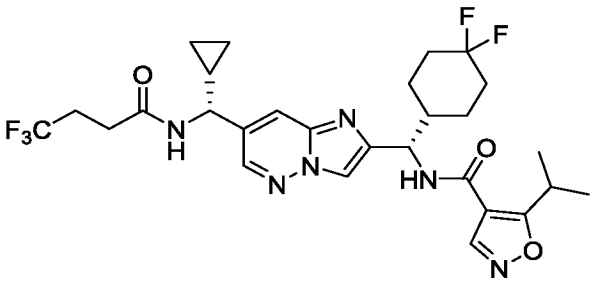
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 163 с использованием 2-(2,2,2-трифторэтил)бензойной кислоты вместо 3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,50–7,52 (м, 1H), 7,47–7,48 (м, 1H), 7,41–7,44 (м, 2H), 5,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,74–3,78 (м, 2H), 2,54–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,19–2,21 (м, 1H), 2,06–2,08 (м, 2H), 1,98–2,00 (м, 1H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,66–1,68 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,42–1,44 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,70–0,72 (м, 2H), 0,48–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 646,4.

Пример 232

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропилизоксазол-4-карбоксамид

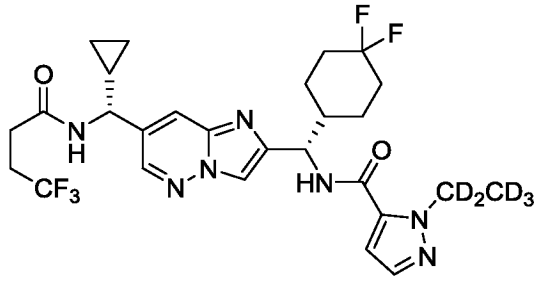


Указанное в заголовке соединение получали как описано в синтезе примера 84 с использованием 5-изопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,83–7,92 (м, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,75–3,89 (м, 1H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,14–2,24 (м, 1H), 2,05–2,13 (м, 1H), 1,94–2,05 (м, 2H), 1,70–1,85 (м,

2H), 1,58–1,70 (м, 1H), 1,42–1,54 (м, 1H), 1,23–1,39 (м, 8H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,1.

Пример 233

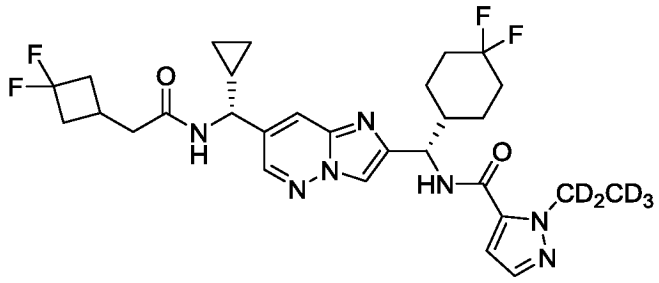
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 51), 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (23 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 204), MeCN (2,64 мл, 50,6 ммоль), 1-метилимидазол (0,044 мл, 0,54 ммоль) и хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (53 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью основной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка ISCO ACCQPrep, X-Bridge Prep C18, 5 мкм, 50 x 100 мм, градиент 10–70%, 20 мМ гидроксида аммония (водн.): ацетонитрила в течение 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76–8,65 (м, 2H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,21–5,11 (м, 1H), 4,36–4,23 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 4H), 2,26–2,11 (м, 1H), 2,11–1,55 (м, 6H), 1,46–1,11 (м, 3H), 0,63–0,30 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 587,3.

Пример 234

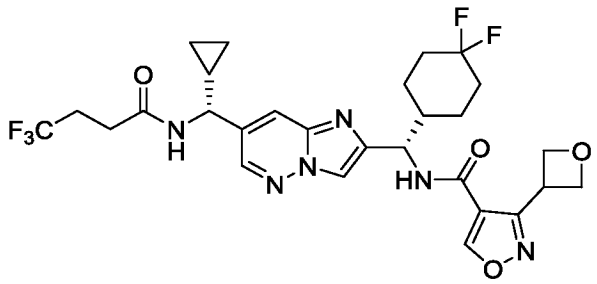
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 233 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада и второй очистки с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% (10% MeOH / EtOAc) / гексаны) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,73–2,57 (м, 2H), 2,46–2,12 (м, 6H), 2,12–1,56 (м, 6H), 1,46–1,14 (м, 3H), 0,64–0,27 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,3.

Пример 235

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(оксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоксамид

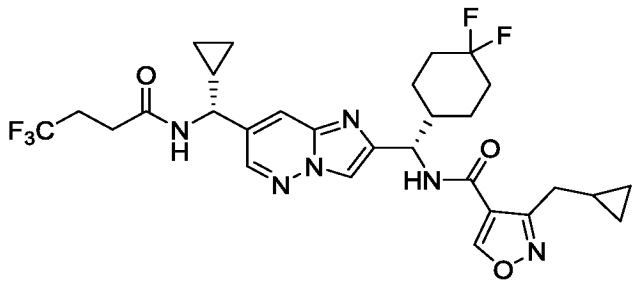


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 3-(оксетан-3-ил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 206) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и

смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч вместо комнатной температуры в течение 3 ч с последующим нагреванием до 40 °C в течение 18,5 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86–7,76 (м, 2H), 7,17 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,16 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,25–5,17 (м, 1H), 5,10–5,02 (м, 2H), 5,03–4,91 (м, 2H), 4,66–4,57 (м, 1H), 4,29 (дд, *J* = 9,5, 6,7 Гц, 1H), 2,57–2,44 (м, 4H), 2,19–1,99 (м, 3H), 1,97–1,93 (м, 1H), 1,81–1,59 (м, 3H), 1,54–1,41 (м, 1H), 1,36–1,26 (м, 1H), 1,22–1,13 (м, 1H), 0,80–0,70 (м, 2H), 0,56–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 611,1.

Пример 236

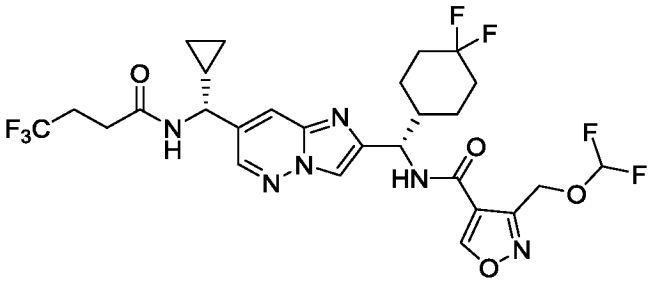
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(циклопропилметил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 3-(циклопропилметил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 208) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с последующим нагреванием до 40 °C в течение 30 мин вместо комнатной температуры в течение 3 ч с последующим нагреванием до 40 °C в течение 18,5 ч, для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,82–7,75 (м, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,29–5,22 (м, 1H), 4,34–4,27 (м, 1H), 2,86 (дд, *J* = 7,0, 1,7 Гц, 2H), 2,56–2,47 (м, 4H), 2,16–1,94 (м, 4H), 1,75–1,59 (м, 3H), 1,54–1,44 (м, 1H), 1,38–1,29 (м, 1H), 1,21–1,12 (м, 2H), 0,80–0,72 (м, 2H), 0,54–0,46 (м, 4H), 0,26–0,21 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,2.

Пример 237

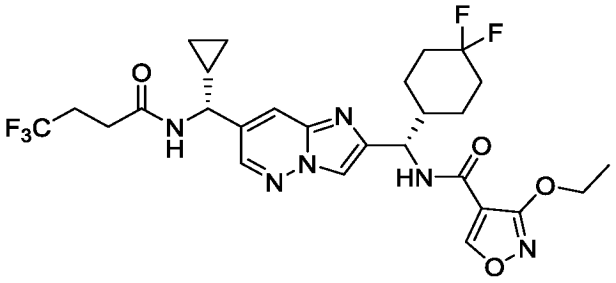
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 214) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч вместо комнатной температуры в течение 3 ч с последующим нагреванием до 40 °C в течение 18,5 ч, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,62–7,55 (м, 1H), 6,47 (т, *J* = 73,3 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,30–5,24 (м, 1H), 5,22 (д, *J* = 1,9 Гц, 2H), 4,32–4,26 (м, 1H), 2,54–2,47 (м, 4H), 2,17–2,03 (м, 3H), 1,99–1,92 (м, 1H), 1,78–1,62 (м, 3H), 1,53–1,32 (м, 2H), 1,21–1,14 (м, 1H), 0,79–0,72 (м, 2H), 0,54–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 635,2.

Пример 238

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-этоксиизоксазол-4-карбоксамид

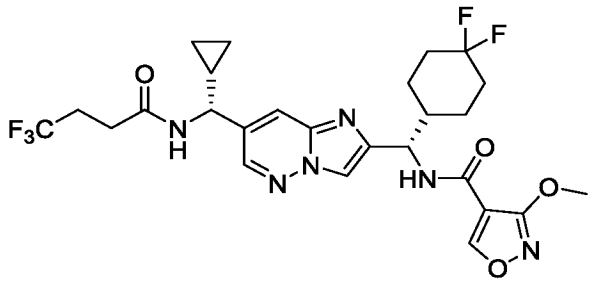


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 3-этоксиизоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 217) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч вместо комнатной температуры в течение 3 ч с

последующим нагреванием до 40 °C в течение 18,5 ч, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (с, 1H), 8,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,82–7,79 (м, 1H), 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,28 (дд, J = 8,5, 6,7 Гц, 1H), 4,53–4,44 (м, 2H), 4,35–4,29 (м, 1H), 2,55–2,46 (м, 4H), 2,19–2,06 (м, 3H), 1,91–1,87 (м, 1H), 1,77–1,65 (м, 3H), 1,58–1,53 (м, 3H), 1,51–1,38 (м, 2H), 1,20–1,13 (м, 1H), 0,79–0,70 (м, 2H), 0,54–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,2.

Пример 239

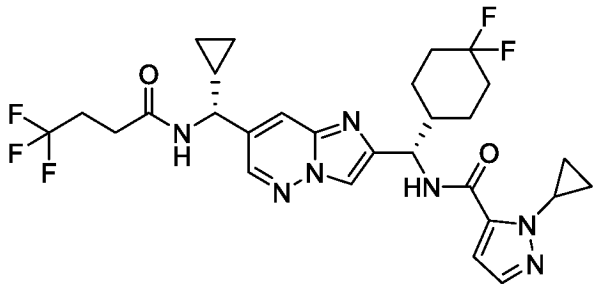
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-метоксиизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 47 с использованием 3-метоксиизоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 219) вместо 1-(3-фторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, и смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч вместо комнатной температуры в течение 3 ч с последующим нагреванием до 40 °C в течение 18,5 ч, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (с, 1H), 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,87–7,83 (м, 2H), 7,37 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,30–5,24 (м, 1H), 4,36–4,29 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 2,56–2,48 (м, 4H), 2,18–2,10 (м, 2H), 2,09–2,04 (м, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H), 1,76–1,64 (м, 3H), 1,52–1,36 (м, 2H), 1,21–1,12 (м, 1H), 0,79–0,71 (м, 2H), 0,53–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 585,2.

Пример 240

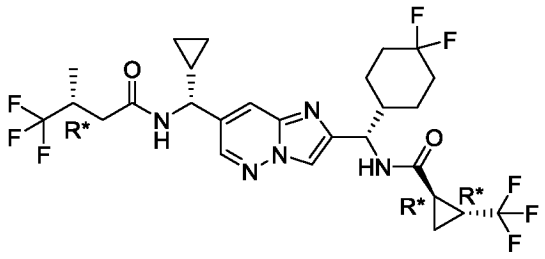
1-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 1-циклопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (дд, *J* = 6,3, 8,3 Гц, 2H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (д, H2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,43–4,37 (м, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,47 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,85–1,68 (м, 2H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,46–1,34 (м, 1H), 1,33–1,17 (м, 2H), 1,11–0,99 (м, 2H), 0,97–0,85 (м, 2H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 594,3.

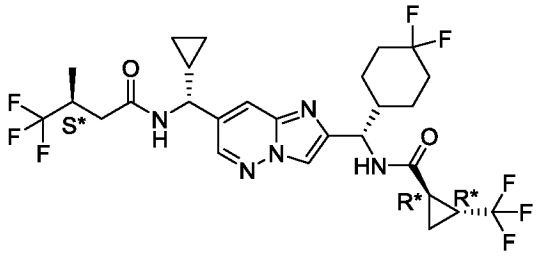
Пример 241

(транс-1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 242

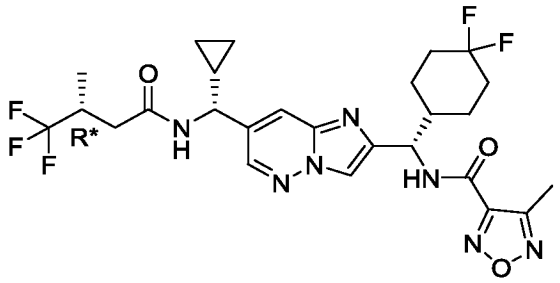
(транс-1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и *транс*-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Полученную смесь диастереомеров разделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (неподвижная фаза: AD-H, 2 × 25 см, подвижная фаза: 12% изопропанола / CO_2). Вторая элюирующаяся фракция обеспечивала пример 241 в виде белого порошка. Третья элюирующаяся фракция обеспечивала пример 242 в виде белого порошка. Пример 241: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84–8,68 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,07–4,91 (м, 1H), 4,31 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,87–2,72 (м, 1H), 2,57–2,52 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 2H), 2,19–2,09 (м, 1H), 2,08–1,92 (м, 3H), 1,86–1,68 (м, 3H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,41–1,29 (м, 1H), 1,28–1,17 (м, 2H), 1,16–1,05 (м, 5H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,44–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,2. Пример 242: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86–8,71 (м, 2H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,12–4,85 (м, 1H), 4,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,57–2,52 (м, 1H), 2,35–2,23 (м, 2H), 2,17–2,09 (м, 1H), 2,08–1,92 (м, 3H), 1,85–1,68 (м, 3H), 1,62–1,50 (м, 1H), 1,40–1,28 (м, 1H), 1,27–1,19 (м, 2H), 1,17–1,05 (м, 2H), 1,01 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,43–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,3.

Пример 243

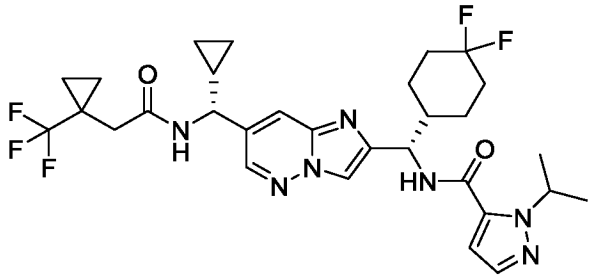
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид (150 мг, 0,32 ммоль, промежуточное соединение 229), DCM (7 мл) и основание Хюнига (0,22 мл, 1,2 ммоль). Флакон охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорид в виде раствора в DCM (0,5 мл, 0,5 ммоль, 1 М в DCM, промежуточное соединение 222). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи по мере ее постепенного нагревания до комнатной температуры. Реакционную смесь дополнительно разводили DCM и гасили добавлением воды. Слои разделяли, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны). Материал дополнительно очищали с помощью основной препаративной ВЭЖХ (Gemini® 5 μM C18 110 Å, 150 x 21,2 мм, 0–100% ацетонитрила / воды (с 20 мМ NH_4OH). Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: Whelk O1 SS 3 мкм 100 x 4,6 мм, подвижная фаза: 12% метанол : изопропанол (1 : 1) с 0,2% изопропиламина, 88% CO_2). Третий пик элюирования концентрировали, отбирали в минимальном количестве MeCN / воды и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,19–5,13 (м, 1H), 4,36–4,22 (м, 1H), 2,82–2,70 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 3H), 1,01 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,62–0,56 (м, 1H), 0,56–0,46 (м, 2H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,3.

Пример 244

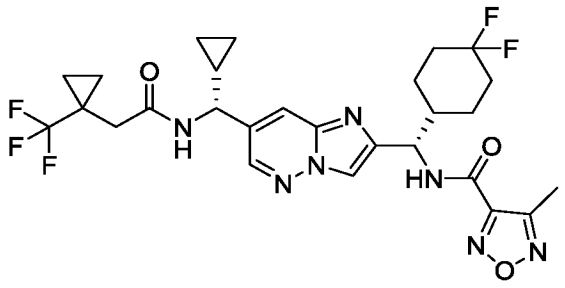
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78–8,62 (м, 2H), 8,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,37 (спт, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,19–5,07 (м, 1H), 4,31–4,19 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,48–2,44 (м, 1H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,84 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,43–1,31 (м, 7H), 1,31–1,18 (м, 2H), 0,95–0,85 (м, 4H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,3.

Пример 245

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

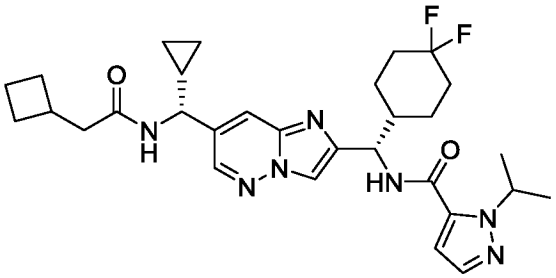


Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид (150 мг, 0,31 ммоль, промежуточное соединение

230), 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (38 мг, 0,29 ммоль) и MeCN (5 мл). К этому перемешиваемому раствору добавляли 1-метилимидазол (83 мкл, 1,0 ммоль) и гексафторфосфат хлор-*N,N,N′,N′*-тетраметилформамидиния (99 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, отбирали в минимальном количестве MeCN / воды и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,70 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,50–2,42 (м, 4H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,86–1,69 (м, 2H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,33–1,16 (м, 2H), 0,96–0,84 (м, 4H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,2.

Пример 246

N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-циклобутилацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

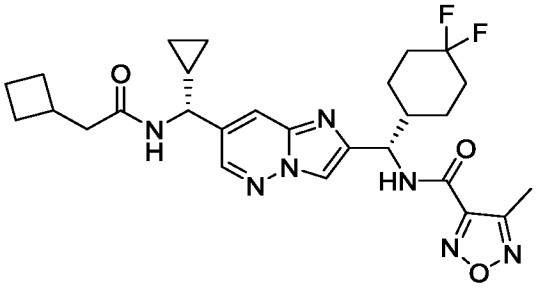


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-циклобутилуксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,92–7,87 (м, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,34–5,25 (м, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 2,60–2,53 (м, 1H), 2,31–2,22 (м, 2H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,09–2,02 (м, 1H), 2,01–1,92 (м, 3H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,71 (м, 4H), 1,70–

1,58 (м, 3H), 1,43–1,31 (м, 7H), 1,30–1,14 (м, 2H), 0,60–0,43 (м, 3H), 0,38–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 568,3.

Пример 247

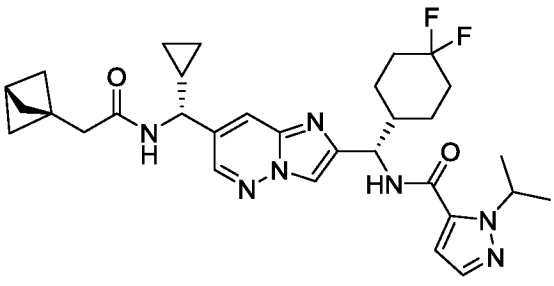
N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-циклобутилацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-циклобутилуксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96–7,87 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,65–2,53 (м, 1H), 2,49–2,45 (м, 3H), 2,29–2,24 (м, 2H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,09–1,87 (м, 5H), 1,83–1,75 (м, 3H), 1,75–1,57 (м, 4H), 1,46–1,34 (м, 1H), 1,34–1,25 (м, 1H), 1,23–1,15 (м, 1H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,41–0,30 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 542,3.

Пример 248

N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-(сицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

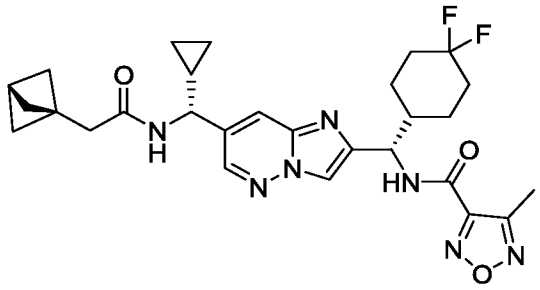


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо

1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00–7,86 (м, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,31 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,37–2,25 (м, 2H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,93–1,71 (м, 3H), 1,71–1,59 (м, 7H), 1,45–1,30 (м, 7H), 1,28–1,16 (м, 2H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,3.

Пример 249

N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

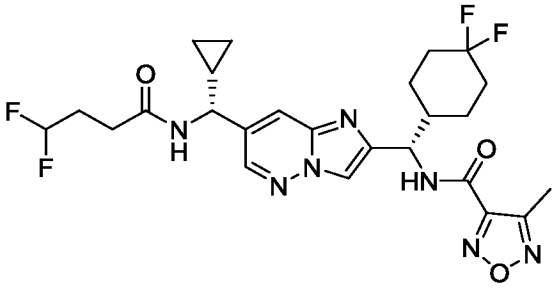


Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (75 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 224), 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат (38 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 223), MeCN (1 мл) и DIPEA (38 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в стекловидное твердое вещество, которое растворяли в минимальном количестве смеси MeCN / воды и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,28–8,19 (м, 1H), 8,01–7,92 (м, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,35–2,27 (м, 2H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,12–1,95 (м, 2H),

1,95–1,87 (м, 1H), 1,87–1,57 (м, 9H), 1,46–1,16 (м, 3H), 0,65–0,44 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 554,2.

Пример 250

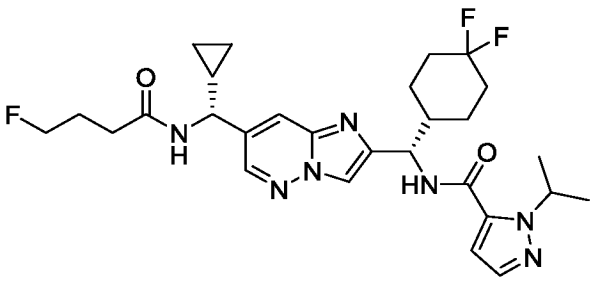
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31–8,13 (м, 1H), 8,04–7,81 (м, 1H), 6,30–5,84 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,39–2,32 (м, 2H), 2,26–2,13 (м, 1H), 2,13–1,95 (м, 4H), 1,95–1,67 (м, 3H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,45–1,15 (м, 3H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 552,2.

Пример 251

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4-фторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

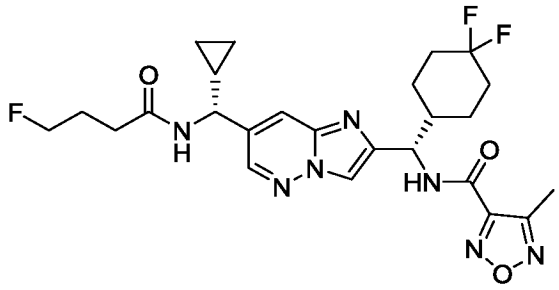


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-фторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96–7,88 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,34 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H),

4,54–4,33 (м, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,31–2,26 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 2H), 1,93–1,69 (м, 5H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 7H), 1,31–1,17 (м, 2H), 0,62–0,44 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,3.

Пример 252

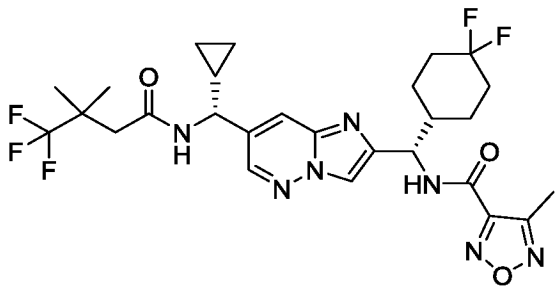
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4-фторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 4-фторбутановой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,53–4,33 (м, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,46 (м, 3H), 2,32–2,26 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 2H), 1,94–1,86 (м, 2H), 1,86–1,79 (м, 2H), 1,79–1,70 (м, 1H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,33–1,24 (м, 1H), 1,24–1,17 (м, 1H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 534,2.

Пример 253

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

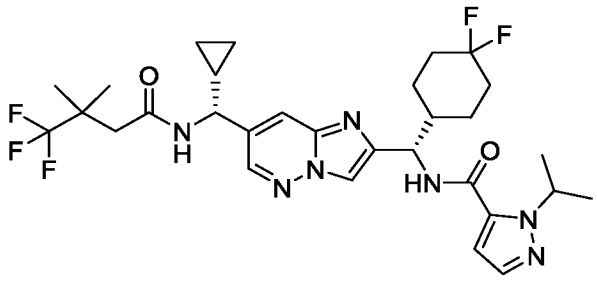


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты вместо 2-

(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,40–2,31 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,86–1,69 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,34–1,21 (м, 2H), 1,21–1,18 (м, 3H), 1,17–1,14 (м, 3H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 254

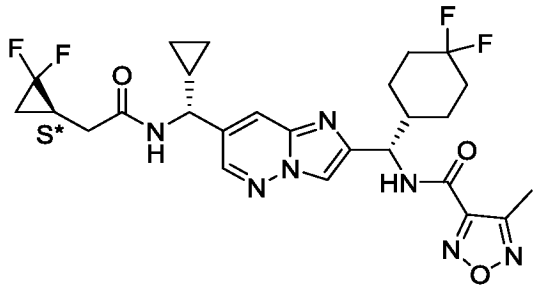
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,46–5,28 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,41–2,29 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,44–1,26 (м, 8H), 1,26–1,22 (м, 1H), 1,21–1,18 (м, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 624,3.

Пример 255

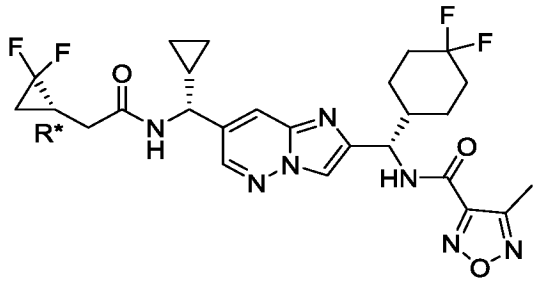
N-((*S*)-(7-((*R*)-1-циклопропил-2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамид (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 221), 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4-метил-1,2,5-оксадиазол -3-карбоксилат (37 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 223), MeCN (1 мл) и основание Хюнига (37 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем выливали на воду. Водную смесь экстрагировали посредством EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (с 10% MeOH) / гексаны). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, отбирали в минимальном количестве смеси MeCN / воды и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,22–5,03 (м, 1H), 4,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,40–2,36 (м, 2H), 2,23–2,14 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,94–1,70 (м, 4H), 1,66–1,59 (м, 1H), 1,58–1,50 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,33–1,25 (м, 1H), 1,25–1,16 (м, 2H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 564,3.

Пример 256

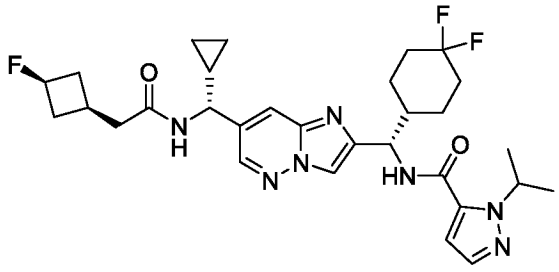
N-((*S*)-(7-((*R*)-1-циклопропил-2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано в примере 255 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 220) вместо *N*-((*R*)-(2-((S)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,24–5,10 (м, 1H), 4,31 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,41–2,35 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,94–1,86 (м, 2H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,65–1,53 (м, 2H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,32–1,14 (м, 3H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 564,2.

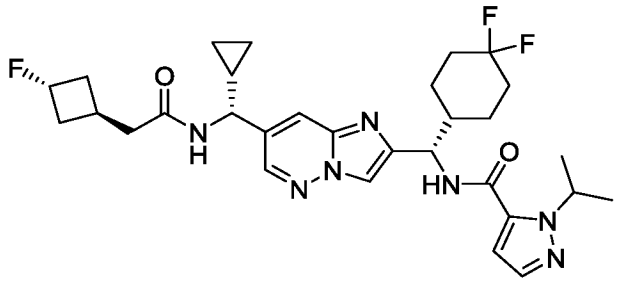
Пример 257

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(*цис*-3-фторциклобутил)ацетамидо) метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 258

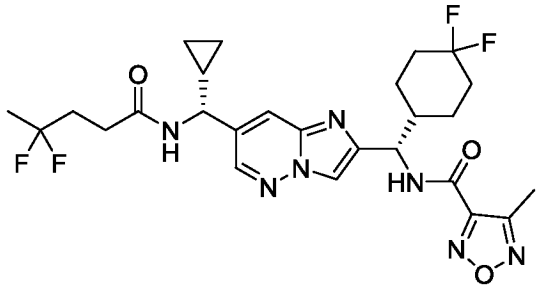
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(*транс*-3-фторциклобутил)ацетамидо) метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3-фторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Полученную смесь диастереомеров разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (неподвижная фаза: OD-H, 2 × 25 см, подвижная фаза: 10% MeOH (0,1% NPA) / CO_2). Первый элюирующийся второстепенный изомер, пример 257, был выделен в виде белого порошка. Второй элюирующийся основной изомер, пример 258, лиофилизировали в белый порошок. Пример 257: ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,48–5,25 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,98–4,76 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,46–2,35 (м, 2H), 2,35–2,28 (м, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,10–2,02 (м, 1H), 2,02–1,95 (м, 2H), 1,90–1,85 (м, 2H), 1,85–1,79 (м, 2H), 1,78–1,71 (м, 1H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,38–1,32 (м, 7H), 1,30–1,23 (м, 1H), 1,23–1,18 (м, 1H), 0,61–0,45 (м, 3H), 0,39–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 586,3. Пример 258: ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74–8,68 (м, 1H), 8,55–8,50 (м, 1H), 8,50–8,46 (м, 1H), 8,22–8,17 (м, 1H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,51–7,46 (м, 1H), 6,94–6,88 (м, 1H), 5,41–5,33 (м, 1H), 5,24–5,06 (м, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,65–2,54 (м, 1H), 2,33–2,29 (м, 2H), 2,29–2,16 (м, 3H), 2,16–1,95 (м, 4H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 2H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,43–1,31 (м, 7H), 1,30–1,18 (м, 2H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,40–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 586,3.

Пример 259

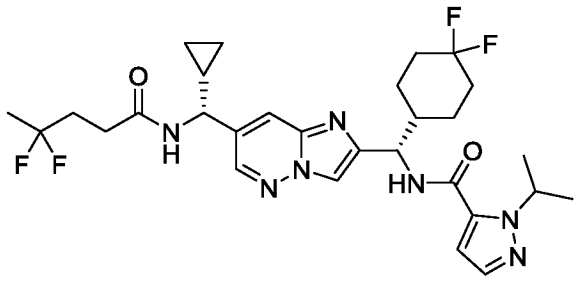
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 4,4-дифторпентановой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,17–5,01 (м, 1H), 4,22 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32–2,24 (м, 2H), 2,16–2,00 (м, 3H), 1,99–1,86 (м, 2H), 1,86–1,79 (м, 1H), 1,79–1,62 (м, 2H), 1,58–1,45 (м, 4H), 1,37–1,26 (м, 1H), 1,25–1,09 (м, 2H), 0,54–0,37 (м, 3H), 0,34–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

Пример 260

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил (4,4-дифторпентанамидо) метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

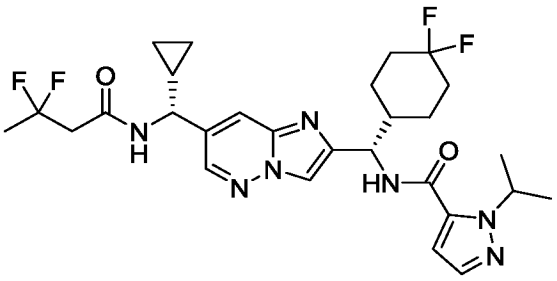


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторентановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,34–5,25 (м, 1H), 5,08 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,30–2,25 (м, 2H), 2,16–2,00 (м, 3H), 2,00–1,87 (м, 2H), 1,84–1,77 (м, 1H),

1,77–1,61 (м, 2H), 1,59–1,46 (м, 4H), 1,36–1,24 (м, 7H), 1,23–1,09 (м, 2H), 0,54–0,37 (м, 3H), 0,34–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,3.

Пример 261

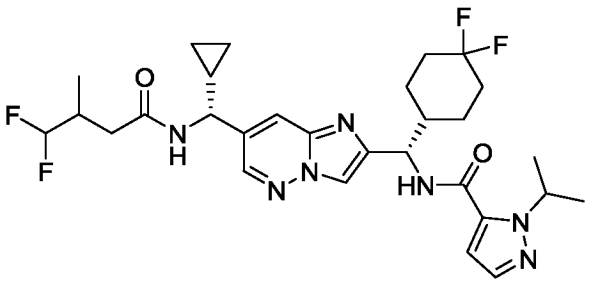
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3,3-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3,3-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,34–5,25 (м, 1H), 5,08 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,83 (т, *J* = 15,2 Гц, 2H), 2,15–2,05 (м, 1H), 2,02–1,86 (м, 2H), 1,84–1,77 (м, 1H), 1,77–1,66 (м, 2H), 1,61 (т, *J* = 19,3 Гц, 3H), 1,57–1,51 (м, 1H), 1,36–1,24 (м, 7H), 1,23–1,10 (м, 2H), 0,56–0,39 (м, 3H), 0,35–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,3.

Пример 262

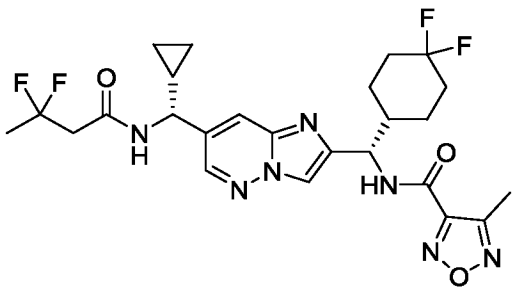
N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(4,4-дифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76–8,63 (м, 2H), 8,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,16–5,74 (м, 1H), 5,42–5,33 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,36–4,20 (м, 1H), 2,43–2,27 (м, 2H), 2,23–2,10 (м, 2H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,43–1,31 (м, 7H), 1,30–1,18 (м, 2H), 0,96–0,84 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,3.

Пример 263

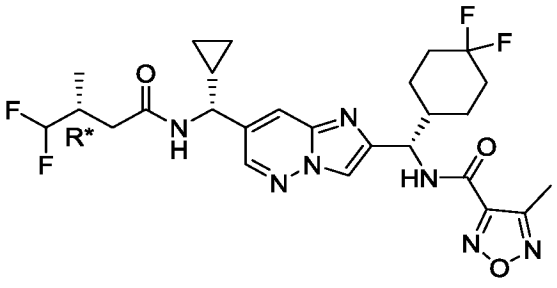
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3,3-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 3,3-дифторбутановой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. Реакционную смесь дополнительно очищали с помощью основной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini® 5 мкМ, C18, 110 Å, 150 x 21,2 мм, 0–100% ACN / воды (с 20 мМ NH_4OH). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,18–4,97 (м, 1H), 4,34–4,00 (м, 1H), 2,84 (т, J = 15,1 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,16–2,06 (м, 1H), 2,03–1,87 (м, 2H), 1,87–1,80 (м, 1H), 1,78–1,66 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 3H), 1,56–1,50 (м, 1H), 1,36–1,26 (м, 1H), 1,25–1,11 (м, 2H), 0,57–0,41 (м, 3H), 0,34–0,27 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 552,2.

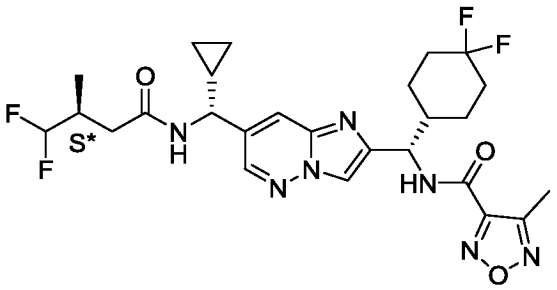
Пример 264

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4-дифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 265

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4-дифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

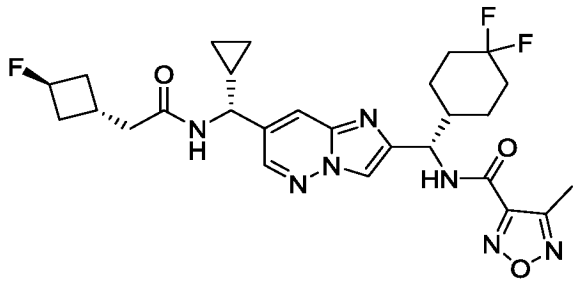


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 4,4-дифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: IC (2 x 25 см), подвижная фаза: 13% изопропанол / CO_2). Первая элюирующаяся фракция давала пример 264 в виде белого порошка. Вторая элюирующаяся фракция давала пример 265 в виде белого порошка. Пример 264: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,15–5,79 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,43–2,37 (м, 1H), 2,35–2,25 (м, 1H), 2,23–2,16 (м, 1H), 2,16–2,11 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,86–1,69 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,32–1,17 (м, 2H), 0,91–0,84 (м, 3H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,43–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2. Пример 265: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25–8,20 (м, 1H), 7,95 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,14–5,73 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,42–2,29 (м, 2H), 2,23–2,10

(м, 2H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,86–1,70 (м, 2H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H), 1,33–1,18 (м, 2H), 0,94 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,42–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

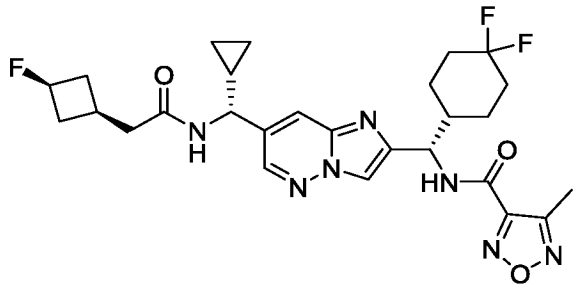
Пример 266

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(*транс*-3-фторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 267

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(*цис*-3-фторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

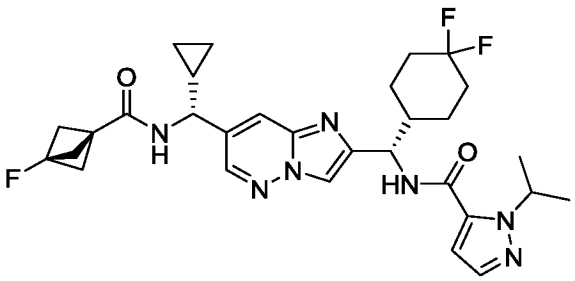


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 2-(3-фторциклобутил)уксусной кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: IC (2 x 25 см), подвижная фаза: 20% этанол / CO_2). Первая элюирующаяся фракция давала второстепенный диастереомер, пример 266, в виде белого порошка. Вторая элюирующаяся фракция давала основной диастереомер, пример 267, в виде белого порошка. Пример 266: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,26–5,10 (м, 1H), 5,01–4,73 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,45–2,40 (м, 1H), 2,40–2,35 (м, 1H), 2,35–2,29 (м, 2H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 3H), 1,93–1,70 (м, 5H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,45–1,34

(м, 1H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,24–1,18 (м, 1H), 0,62–0,44 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,3. Пример 267: ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,23–5,07 (м, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,61–2,53 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 2,29–2,15 (м, 3H), 2,15–2,03 (м, 3H), 2,03–1,94 (м, 1H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,85–1,71 (м, 2H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,44–1,35 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,3.

Пример 268

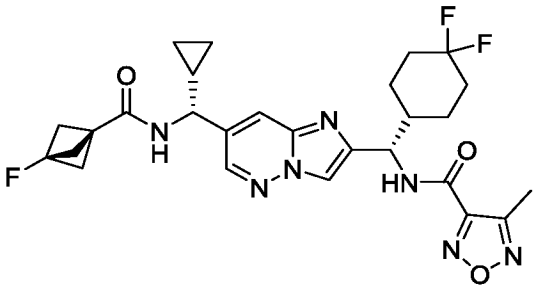
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,33 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 2,6 Гц, 6H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,43–1,32 (м, 7H), 1,32–1,20 (м, 2H), 0,64–0,43 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,3.

Пример 269

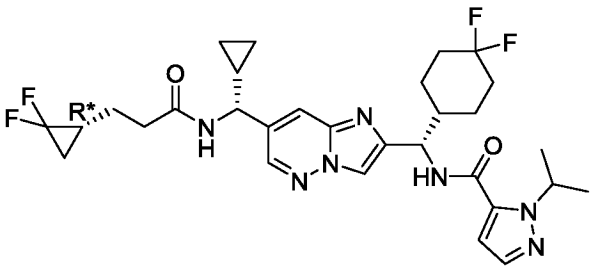
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,25–4,98 (м, 1H), 4,25 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,30 (д, J = 2,6 Гц, 6H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,11–1,96 (м, 2H), 1,95–1,87 (м, 1H), 1,87–1,68 (м, 2H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,35–1,21 (м, 2H), 0,66–0,45 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 558,3.

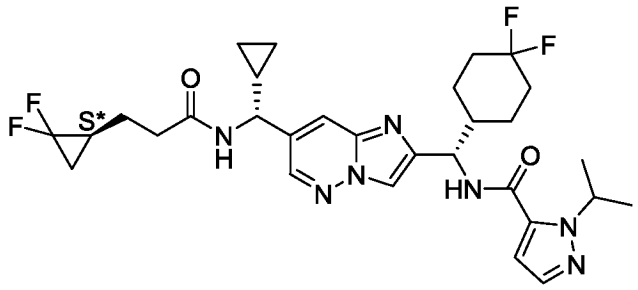
Пример 270

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)пропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 271

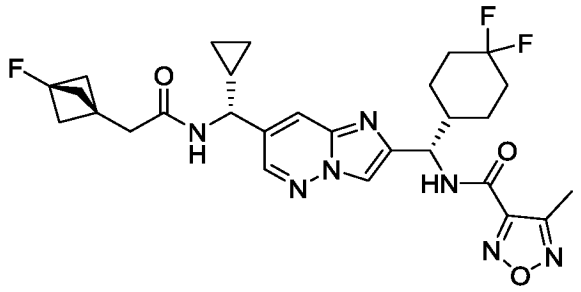
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)пропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-(2,2-дифторциклопропил)пропановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с ахиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: AD-H, (2 × 25 см), подвижная фаза: 15% изопропанол / CO_2). Первая элюирующаяся фракция давала пример 270 в виде белого порошка. Вторая элюирующаяся фракция давала пример 271 в виде белого порошка. Пример 270: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,43 –5,32 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,36–2,25 (м, 2H), 2,24–2,11 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,83–1,68 (м, 2H), 1,68–1,55 (м, 4H), 1,49–1,39 (м, 2H), 1,39–1,32 (м, 6H), 1,29–1,17 (м, 2H), 1,12–1,01 (м, 1H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,3. Пример 271: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,45–5,26 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,37–2,23 (м, 2H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,83–1,67 (м, 2H), 1,67–1,55 (м, 4H), 1,53–1,42 (м, 1H), 1,42–1,26 (м, 7H), 1,26–1,16 (м, 2H), 1,15–1,02 (м, 1H), 0,63–0,43 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,3.

Пример 272

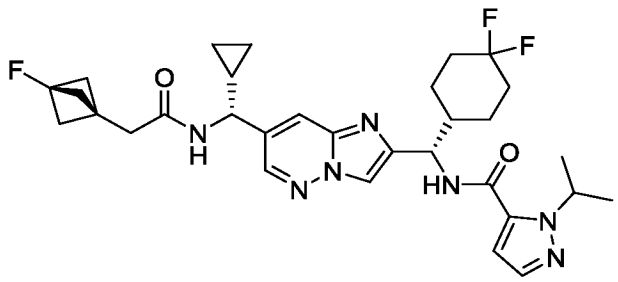
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 228) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 2,58–2,53 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,25–2,14 (м, 1H), 2,11–1,87 (м, 10H), 1,86–1,68 (м, 2H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,33–1,16 (м, 2H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]$^+$ получено 572,2.

Пример 273

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

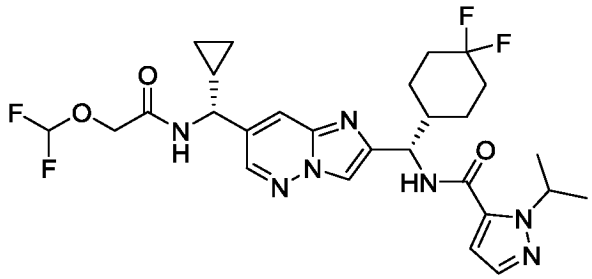


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 228) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,30 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,58–2,52 (м, 2H), 2,24–2,11 (м, 1H), 2,10–1,91 (м, 8H), 1,91–1,83 (м, 1H), 1,84–1,67 (м, 2H), 1,67–1,58 (м, 1H), 1,46–1,30 (м, 7H), 1,29–1,17 (м, 2H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,44–0,29 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,3.

Пример 274

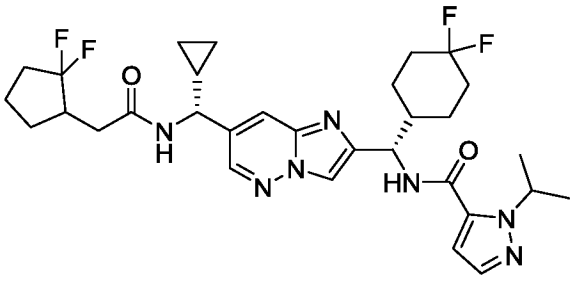
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(дифторметокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(дифторметокси)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83–8,65 (м, 2H), 8,55 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,02–6,43 (м, 2H), 5,44–5,31 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,30 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,26–2,11 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 3H), 1,67–1,55 (м, 1H), 1,46–1,21 (м, 9H), 0,66–0,48 (м, 3H), 0,44–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,3.

Пример 275

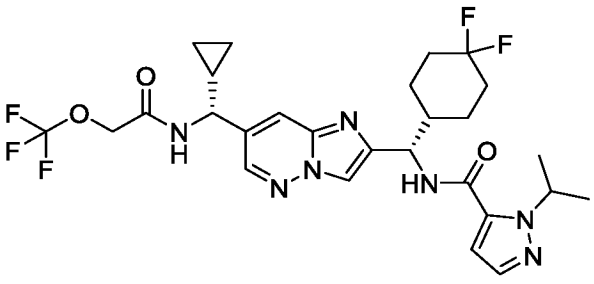
N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(2-(2,2-дифторциклопентил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(2,2-дифторциклопентил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (дд, J = 4,8, 7,8 Гц, 1H), 8,52–8,44 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,42–5,33 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,45–2,35 (м, 1H), 2,32–2,23 (м, 2H), 2,23–2,09 (м, 3H), 2,08–1,93 (м, 3H), 1,92–1,68 (м, 5H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,49–1,31 (м, 8H), 1,30–1,16 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 618,3.

Пример 276

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(трифторметокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

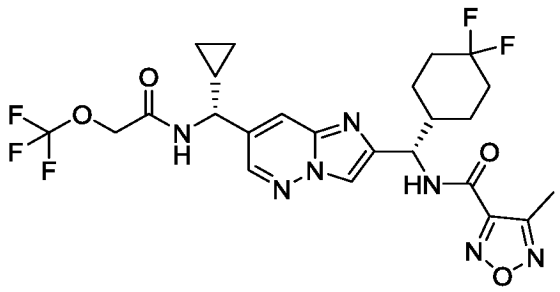


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(трифторметокси)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-

трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,55 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,32 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,31 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 8H), 1,29–1,21 (м, 1H), 0,65–0,48 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 277

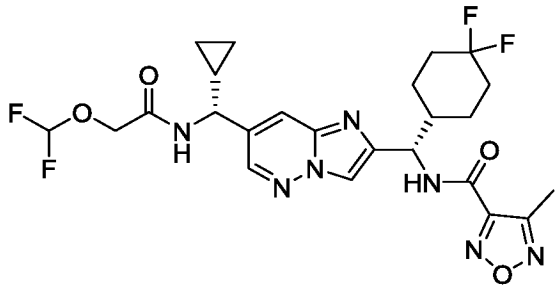
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(трифторметокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 2-(трифторметокси)уксусной кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,92 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,56 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,31 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 2,49–2,45 (м, 3H), 2,26–2,13 (м, 1H), 2,12–1,95 (м, 2H), 1,95–1,87 (м, 1H), 1,87–1,68 (м, 2H), 1,68–1,56 (м, 1H), 1,46–1,35 (м, 1H), 1,35–1,21 (м, 2H), 0,67–0,49 (м, 3H), 0,47–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 572,2.

Пример 278

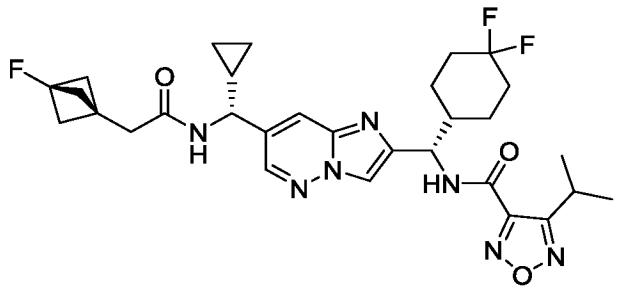
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(дифторметокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 2-(дифторметокси)уксусной кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,03–6,54 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 2H), 1,95–1,87 (м, 1H), 1,87–1,68 (м, 2H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,46–1,21 (м, 3H), 0,67–0,49 (м, 3H), 0,44–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 554,2.

Пример 279

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

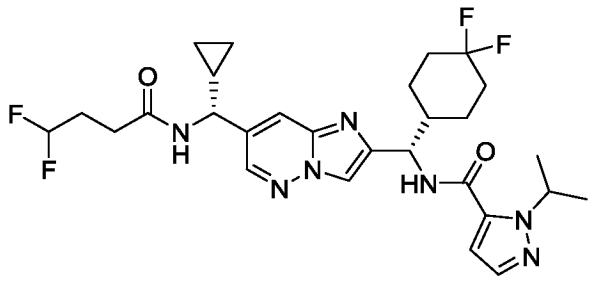


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 228) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-

дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 569) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,54–2,52 (м, 2H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,10–1,97 (м, 2H), 1,96–1,93 (м, 6H), 1,93–1,68 (м, 3H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 1H), 1,32–1,16 (м, 9H), 0,66–0,45 (м, 3H), 0,44–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 600,3.

Пример 280

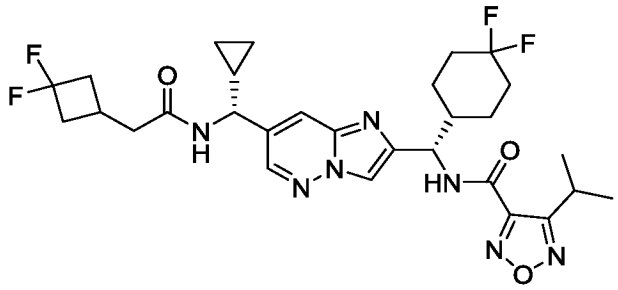
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,26–5,85 (м, 1H), 5,19 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,38–3,32 (м, 1H), 2,41–2,31 (м, 2H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,13–1,95 (м, 4H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,85–1,68 (м, 2H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 1H), 1,32–1,16 (м, 8H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,43–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,2.

Пример 281

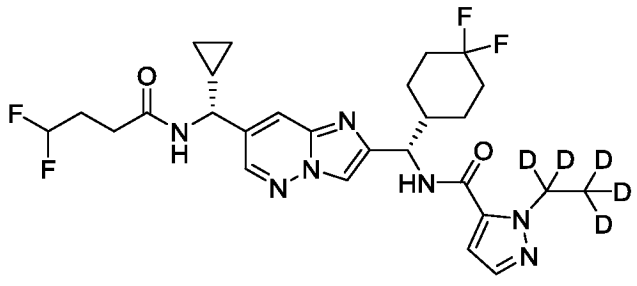
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 569) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,38–3,33 (м, 1H), 2,74–2,57 (м, 2H), 2,44–2,37 (м, 3H), 2,36–2,25 (м, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 2H), 1,93–1,69 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,46–1,33 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 8H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 606,3.

Пример 282

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

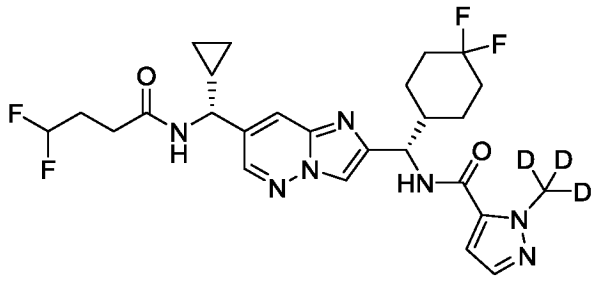


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для

получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26–5,85 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 2,39–2,31 (м, 2H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,13–1,94 (м, 4H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,84–1,67 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,33–1,16 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 569,3.

Пример 283

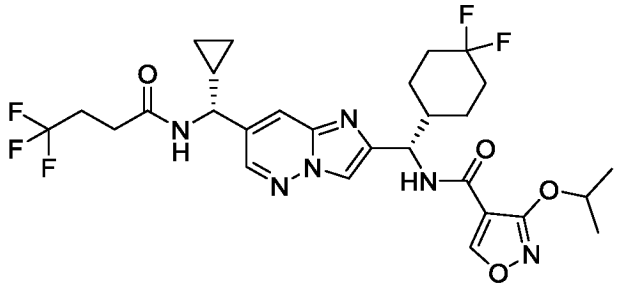
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,30–5,81 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,41–2,29 (м, 2H), 2,25–2,13 (м, 1H), 2,12–1,94 (м, 4H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,86–1,67 (м, 2H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,32–1,14 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 553,3.

Пример 284

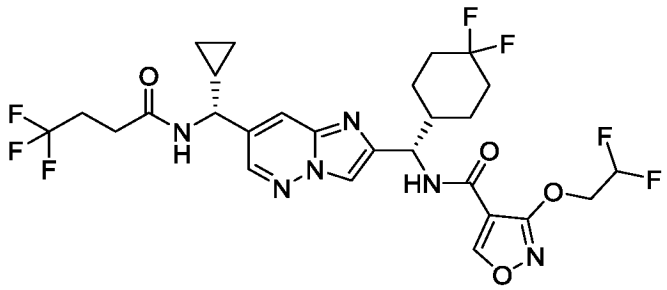
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-изопропоксиизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-изопропоксиизоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 572) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,21–5,13 (м, 1H), 4,99–4,89 (м, 1H), 4,31 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,45 (м, 3H), 2,13–1,93 (м, 3H), 1,88–1,76 (м, 2H), 1,76–1,60 (м, 2H), 1,49–1,44 (м, 3H), 1,44–1,40 (м, 3H), 1,40–1,27 (м, 2H), 1,27–1,16 (м, 2H), 0,65–0,48 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 613,3.

Пример 285

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид

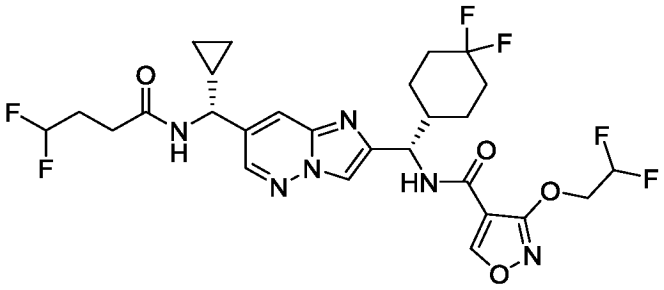


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 573) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,76–8,70 (м, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,65–6,18 (м, 1H), 5,19–5,13 (м,

1H), 4,69–4,56 (м, 2H), 4,30 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,59–2,53 (м, 1H), 2,49–2,44 (м, 3H), 2,15–1,93 (м, 3H), 1,88–1,79 (м, 2H), 1,79–1,60 (м, 2H), 1,43–1,31 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 2H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 635,2.

Пример 286

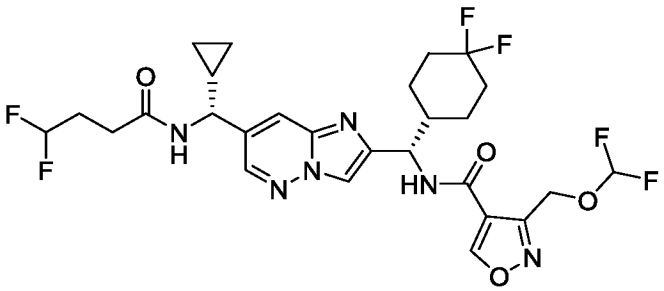
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 573) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,66 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,63–6,28 (м, 1H), 6,26–5,87 (м, 1H), 5,29–5,10 (м, 1H), 4,72–4,52 (м, 2H), 4,37–4,22 (м, 1H), 2,39–2,29 (м, 2H), 2,16–1,92 (м, 5H), 1,90–1,58 (м, 4H), 1,44–1,13 (м, 3H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,44–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 617,2.

Пример 287

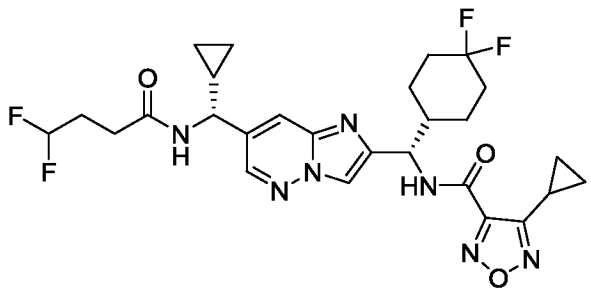
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 214) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (с, 1H), 8,83 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,03–6,55 (м, 1H), 6,27–5,81 (м, 1H), 5,26–5,10 (м, 3H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,39–2,31 (м, 2H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,13–1,93 (м, 4H), 1,91–1,68 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,46–1,16 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,44–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 617,2.

Пример 288

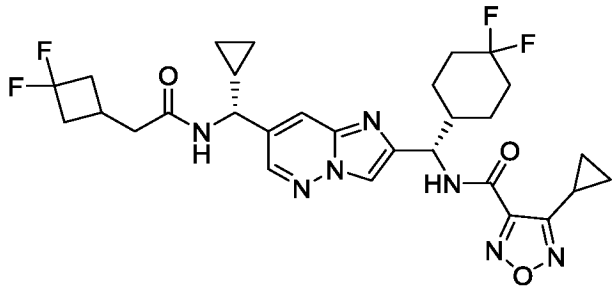
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,25–5,87 (м, 1H), 5,27–4,89 (м, 1H), 4,42–4,21 (м, 1H), 2,40–2,33 (м, 2H), 2,33–2,25 (м, 1H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,13–1,96 (м, 4H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,68–1,58 (м, 1H), 1,46–1,26 (м, 2H), 1,26–1,18 (м, 1H), 1,16–1,09 (м, 2H), 0,99–0,94 (м, 2H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,44–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,2.

Пример 289

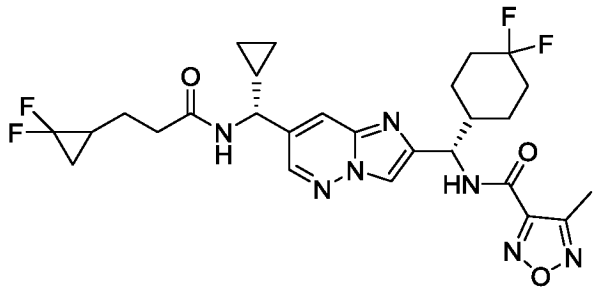
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,18–5,06 (м, 1H), 4,25–4,11 (м, 1H), 2,66–2,48 (м, 2H), 2,37–2,29 (м, 3H), 2,29–2,16 (м, 3H), 2,14–2,04 (м, 1H), 2,04–1,87 (м, 2H), 1,87–1,79 (м, 1H), 1,79–1,61 (м, 2H), 1,60–1,49 (м, 1H), 1,39–1,18 (м, 2H), 1,18–1,09 (м, 1H), 1,09–1,01 (м, 2H), 0,92–0,86 (м, 2H), 0,55–0,36 (м, 3H), 0,33–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 604,3.

Пример 290

N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(3-(2,2-дифторциклопропил)пропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

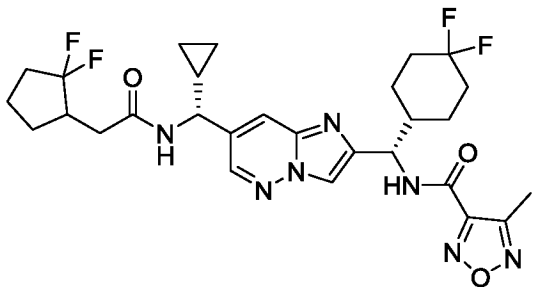


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 3-(2,2-дифтороциклопропил)пропановой кислоты вместо 2-

(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,22–5,12 (м, 1H), 4,32–4,25 (м, 1H), 2,48–2,45 (м, 3H), 2,32–2,26 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,85–1,71 (м, 2H), 1,68–1,57 (м, 4H), 1,52–1,34 (м, 2H), 1,33–1,17 (м, 2H), 1,13–1,02 (м, 1H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,2.

Пример 291

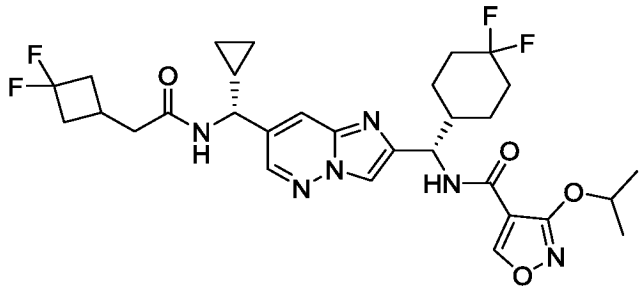
N-((1*S*)-(7-((1*R*)-циклопропил(2-(2,2-дифторциклопентил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием 2-(2,2-дифторциклопентил)уксусной кислоты вместо 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,53–8,47 (м, 1H), 8,45–8,39 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,90–7,84 (м, 1H), 5,10 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,21 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37–2,28 (м, 1H), 2,21–2,18 (м, 2H), 2,18–2,02 (м, 3H), 2,01–1,87 (м, 3H), 1,87–1,79 (м, 2H), 1,78–1,62 (м, 3H), 1,58–1,50 (м, 1H), 1,40–1,26 (м, 2H), 1,25–1,10 (м, 2H), 0,54–0,36 (м, 3H), 0,34–0,27 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,3.

Пример 292

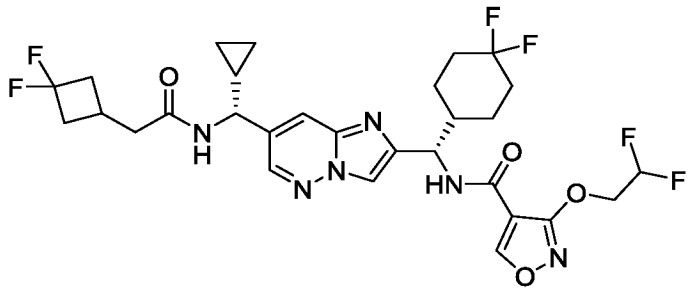
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-изопропоксиизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 3-изопропоксиизоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 572) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,64–8,57 (м, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,21–5,14 (м, 1H), 4,99–4,88 (м, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,74–2,56 (м, 2H), 2,46–2,37 (м, 3H), 2,37–2,23 (м, 2H), 2,14–1,92 (м, 3H), 1,89–1,76 (м, 2H), 1,76–1,59 (м, 2H), 1,49–1,44 (м, 3H), 1,44–1,39 (м, 3H), 1,37–1,15 (м, 3H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 621,3.

Пример 293

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид

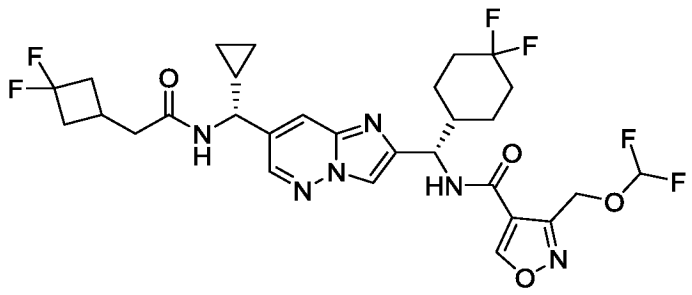


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-

трифторбутановой кислоты, и 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 573) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62–6,23 (м, 1H), 5,22–5,09 (м, 1H), 4,73–4,53 (м, 2H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,73–2,56 (м, 2H), 2,44–2,37 (м, 3H), 2,37–2,23 (м, 2H), 2,15–1,92 (м, 3H), 1,87–1,68 (м, 3H), 1,67–1,59 (м, 1H), 1,41–1,14 (м, 3H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 643,2.

Пример 294

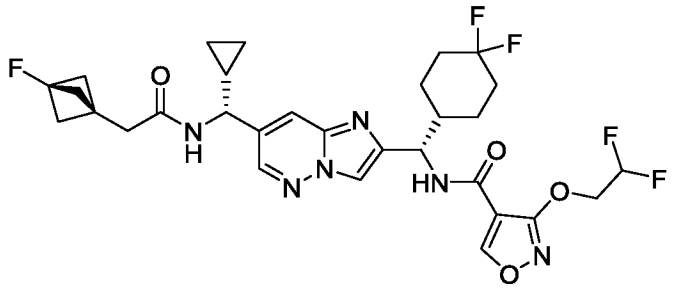
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 3-((дифторметокси)метил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 214) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (с, 1H), 8,83 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01–6,53 (м, 1H), 5,27–5,07 (м, 3H), 4,34–4,21 (м, 1H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,47–2,22 (м, 5H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,91–1,68 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,46–1,14 (м, 3H), 0,63–0,42 (м, 3H), 0,42–0,28 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 643,2.

Пример 295

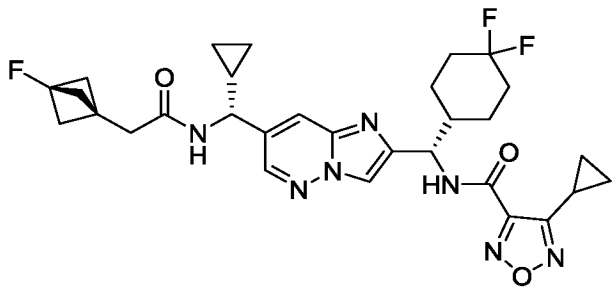
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 228) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 573) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12–8,07 (м, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,62–6,27 (м, 1H), 5,26–5,08 (м, 1H), 4,71–4,47 (м, 2H), 4,33–4,15 (м, 1H), 2,58–2,55 (м, 1H), 2,48–2,43 (м, 1H), 2,14–1,91 (м, 9H), 1,88–1,59 (м, 4H), 1,43–1,15 (м, 3H), 0,65–0,44 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 637,2.

Пример 296

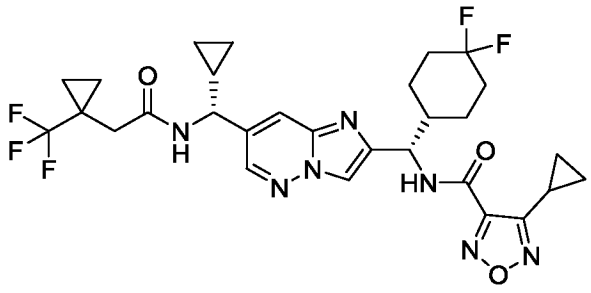
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 228) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,88 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,19–5,00 (м, 1H), 4,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 2,50–2,44 (м, 2H), 2,25–2,16 (м, 1H), 2,15–2,06 (м, 1H), 2,04–1,93 (м, 1H), 1,92–1,79 (м, 8H), 1,79–1,62 (м, 2H), 1,59–1,49 (м, 1H), 1,39–1,09 (м, 3H), 1,07–1,00 (м, 2H), 0,93–0,86 (м, 2H), 0,58–0,37 (м, 3H), 0,33–0,26 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 297

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

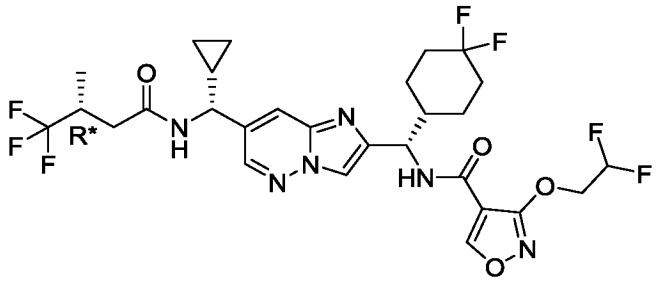


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,43–8,41 (м, 1H), 8,17–8,14 (м, 1H), 7,88–7,84 (м, 1H), 5,16–5,08 (м, 1H), 4,23–4,13 (м, 1H), 2,45–2,44 (м, 2H), 2,24–2,16 (м, 1H), 2,16–2,06 (м, 1H), 2,03–1,87 (м, 2H), 1,86–1,80 (м, 1H), 1,78–1,63 (м, 2H), 1,60–1,51 (м, 1H), 1,39–1,27 (м, 1H), 1,26–1,11 (м, 2H),

1,07–1,01 (м, 2H), 0,92–0,87 (м, 2H), 0,87–0,73 (м, 4H), 0,55–0,38 (м, 3H), 0,33–0,25 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,2.

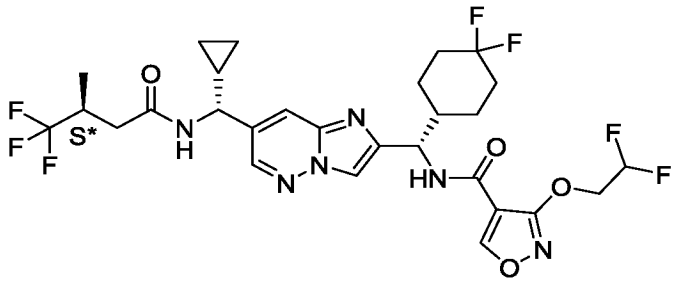
Пример 298

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид



Пример 299

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоксамид

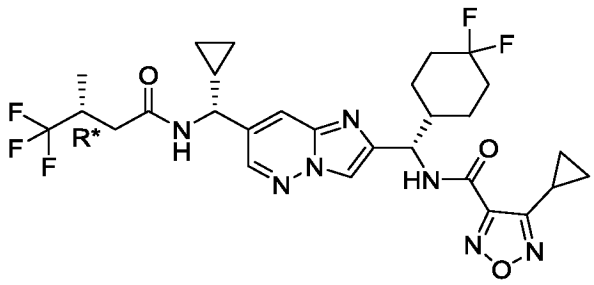


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 573) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: AD-H, (3 × 25 см), подвижная фаза: 20% изопропанол / CO_2). Первая элюирующаяся фракция давала пример 298 в виде белого порошка. Вторая элюирующаяся фракция давала пример 299 в виде белого порошка. Пример 298: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38–9,14 (м, 1H), 8,81–8,74 (м, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,94–7,90 (м, 1H), 6,63–6,24 (м, 1H), 5,18–5,12 (м, 1H), 4,77–4,51 (м, 2H), 4,41–4,21 (м, 1H), 2,81–2,72 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,32–2,23 (м, 1H), 2,13–1,92 (м, 3H), 1,87–1,68 (м, 3H), 1,67–1,59 (м, 1H), 1,41–

1,30 (м, 1H), 1,29–1,18 (м, 2H), 1,11–1,06 (м, 3H), 0,65–0,47 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 649,3. Пример 299: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,80–8,75 (м, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,95–7,89 (м, 1H), 6,59–6,24 (м, 1H), 5,23–5,09 (м, 1H), 4,72–4,52 (м, 2H), 4,40–4,21 (м, 1H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,31–2,22 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 3H), 1,87–1,69 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,42–1,30 (м, 1H), 1,28–1,17 (м, 2H), 1,03–0,97 (м, 3H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,43–0,36 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 649,2.

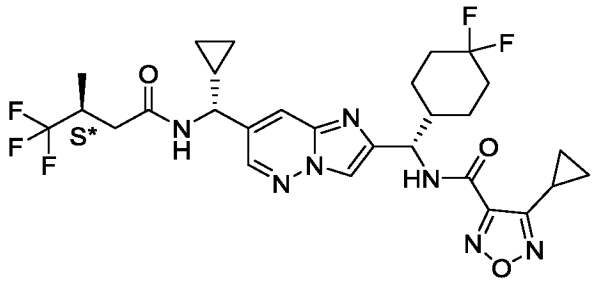
Пример 300

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 301

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

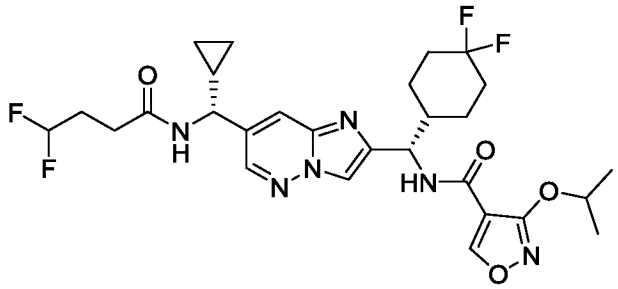


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4,4-трифтор-3-метилбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с ахиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: IC (2 x 15 см), подвижная фаза: 12% изопропанола / CO_2). Первая элюирующаяся фракция давала пример 300 в виде белого

порошка. Вторая элюирующаяся фракция давала пример 301 в виде белого порошка. Пример 300: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,31–5,08 (м, 1H), 4,45–4,14 (м, 1H), 2,84–2,71 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,32–2,24 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,12–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,87–1,69 (м, 2H), 1,66–1,59 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,33–1,17 (м, 2H), 1,16–1,08 (м, 2H), 1,03–0,99 (м, 3H), 0,99–0,94 (м, 2H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,2. Пример 301: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,24–5,15 (м, 1H), 4,38–4,27 (м, 1H), 2,84–2,70 (м, 1H), 2,57–2,52 (м, 1H), 2,32–2,24 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,86–1,71 (м, 2H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,47–1,35 (м, 1H), 1,34–1,18 (м, 2H), 1,15–1,10 (м, 2H), 1,09–1,06 (м, 3H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,2.

Пример 302

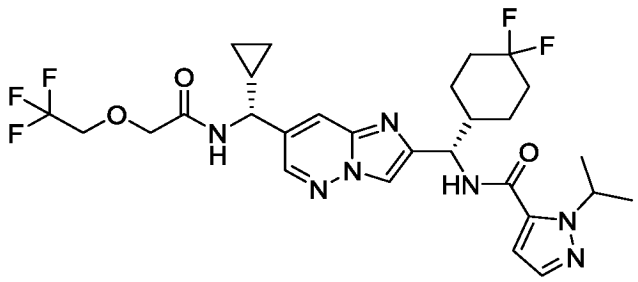
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-изопропоксиизоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 3-изопропоксиизоксазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 572) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,30–5,88 (м, 1H), 5,24–5,11 (м, 1H), 4,99–4,88 (м, 1H), 4,39–4,24 (м, 1H), 2,40–2,31 (м, 2H), 2,14–1,94 (м, 5H), 1,88–1,76 (м, 2H), 1,76–1,60 (м, 2H), 1,49–1,44 (м, 3H), 1,44–1,40 (м, 3H), 1,39–1,25 (м, 2H), 1,24–1,16 (м, 1H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,44–0,36 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 595,3.

Пример 303

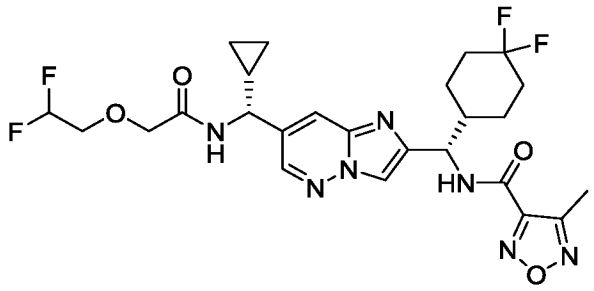
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



К раствору 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (72 мг, 0,47 ммоль), *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамид гидрохлорида (266 мг, 0,70 ммоль, промежуточное соединение 232), EDCI (179 мг, 0,93 ммоль) и HOBt (76 мг, 0,56 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли основание Хюнига (0,41 мл, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (0–2% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,30 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,23–4,13 (м, 4H), 2,22–1,93 (м, 3H), 1,91–1,55 (м, 4H), 1,41–1,24 (м, 9H), 0,65–0,46 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 612,3.

Пример 304

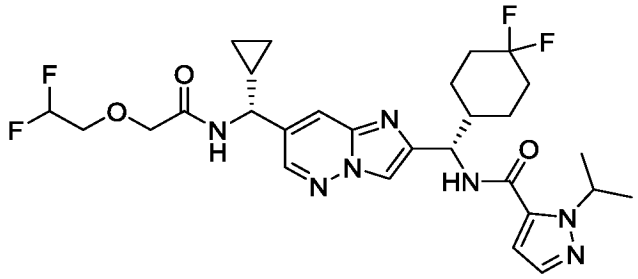
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2-дифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К раствору *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2-дифторэтокси)ацетамида (84 мг, 0,18 ммоль, промежуточное соединение 233) в DCM (3 мл) добавляли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (21 мг, 0,17 ммоль), EDCI (64 мг, 0,33 ммоль), HOBt (27 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением осадка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–5% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,60–8,53 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,36–6,04 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,87–3,73 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,25–2,11(м, 1H), 2,09–1,66 (м, 5H), 1,65–1,53 (м, 1H), 1,44–1,22 (м, 3H), 0,65–0,46 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 568,3.

Пример 305

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2-дифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

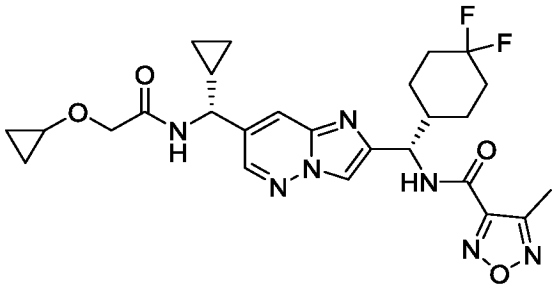


Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 304 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты для получения неочищенного остатка. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 x 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 15% EtOH (0,1% NH_4OH) / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,58–8,52 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,35–6,04 (м, 1H), 5,42–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,14–4,04 (м, 2H), 3,86–3,73 (м, 2H), 2,24–2,11 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,91–1,66 (м, 3H), 1,65–1,55 (м,

1H), 1,39–1,31 (м, 8H), 1,28–1,18 (м, 1H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 594,2.

Пример 306

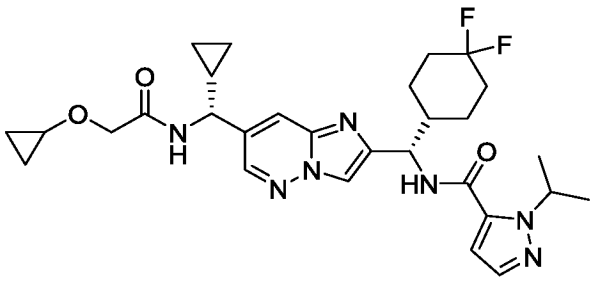
N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-циклопропоксиацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 303 с использованием 2-циклопропоксиуксусной кислоты (промежуточное соединение 234) вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,61–8,53 (м, 1H), 8,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,30–4,20 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,45–3,41 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18–1,59 (м, 7H), 1,40–1,23 (м, 3H), 0,62–0,33 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 544,2.

Пример 307

N-((*S*)-(7-((*R*)-(2-циклопропоксиацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

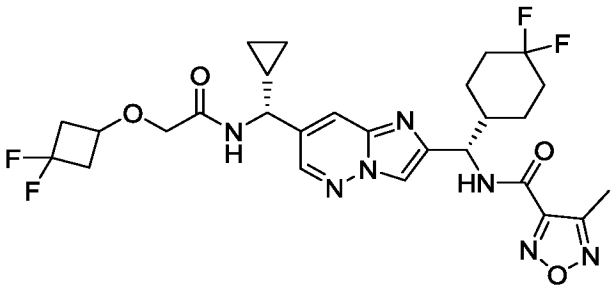


Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 303 с использованием 2-циклопропоксиуксусной кислоты (промежуточное соединение 234) вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке

соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40–5,31 (м, 1H), 5,18–5,11 (м, 1H), 4,31–4,20 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,44–3,40 (м, 1H), 2,18–2,16 (м, 1H), 2,07–1,96 (м, 2H), 1,90–1,70 (м, 3H), 1,62–1,59 (м, 1H), 1,38–1,31 (м, 7H), 1,28–1,22 (м, 2H), 0,62–0,43 (м, 7H), 0,40–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 570,2.

Пример 308

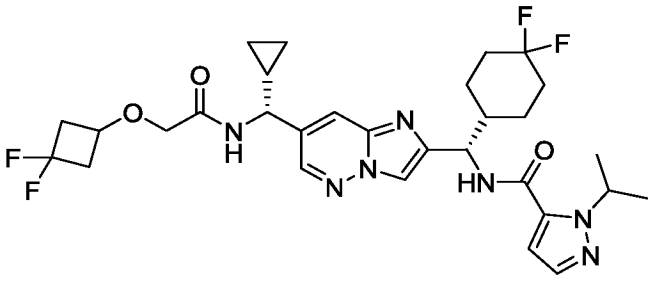
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 303 с использованием (*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанаминия трифторацетата (промежуточное соединение 236) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамида гидрохлорида. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Boston Prime C18 150 x 30 мм x 5 мкм, подвижная фаза: 50–80% (об./об.) CH_3CN / H_2O (с 0,05% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,62–8,50 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,14–4,01 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,98–2,80 (м, 2H), 2,72–2,58 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,11–1,67 (м, 5H), 1,65–1,54 (м, 1H), 1,44–1,21 (м, 3H), 0,65–0,45 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 594,2.

Пример 309

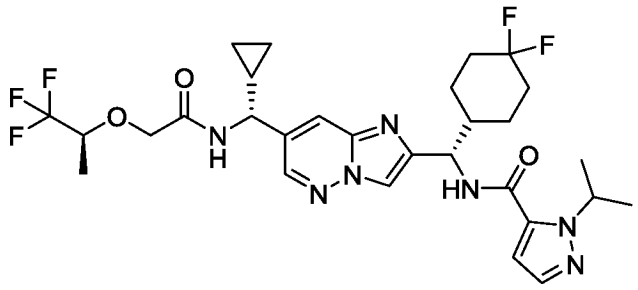
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 303 с использованием (*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метанаминия трифторацетата (промежуточное соединение 236) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамида гидрохлоридаа и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм x 5 мкм, подвижная фаза: 42–72% (об./об.) MeCN / H_2O (с 0,05% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,60–8,50 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,29 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,15–3,98 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,95–2,80 (м, 2H), 2,72–2,58 (м, 2H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,42–1,30 (м, 8H), 1,27–1,16 (м, 1H), 0,65–0,45 (м, 3H), 0,42–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 620,3.

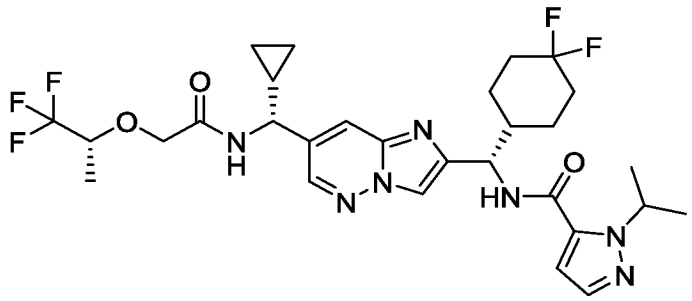
Пример 310

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 311

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(((*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

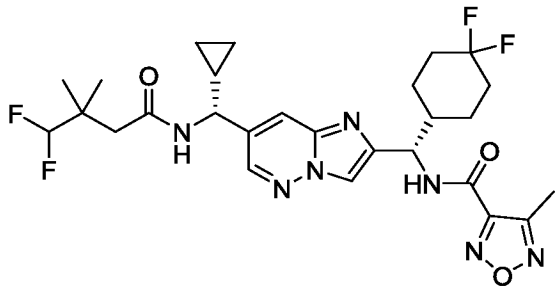


Указанные в заголовке соединения получали как описано для примера 303 с использованием 2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)уксусной кислоты вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты для получения смеси диастереомеров. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK AS (250 x 30 мм x 10 мкм, подвижная фаза: 15% EtOH (0,1% NH_4OH) / CO_2). Первый элюирующийся изомер давал пример 310, стереохимия которого была подтверждена сравнением с материалом, полученным из энантиочистого исходного материала. Вторая элюирующаяся фракция давала пример 311 в виде белого порошка. Пример 310: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,32 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,31–4,20 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,39–1,24 (м, 12H), 0,66–0,46 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H).

МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,2. Пример 311: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,31 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,32–4,22 (м, 2H), 4,21–4,13 (м, 2H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,42–1,23 (м, 12H), 0,65–0,47 (м, 3H), 0,44–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,2.

Пример 312

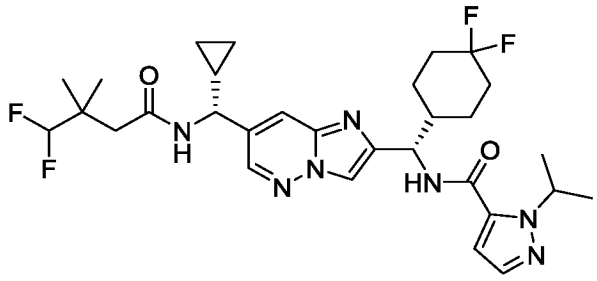
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифтор-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К раствору 4,4-дифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (100 мг, 0,66 ммоль, промежуточное соединение 239), *N*-((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (117 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 287), EDCI (101 мг, 0,53 ммоль) и HOBt (42,7 мг, 0,32 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–4% MeOH / DCM) с последующим применением СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 10% этанола (0,1% NH_4OH) / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,07–5,76 (м, 1H), 5,17 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,27–2,13 (м, 3H), 2,09–1,69 (м, 5H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,30–1,17 (м, 2H), 0,99 (с, 6H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,2.

Пример 313

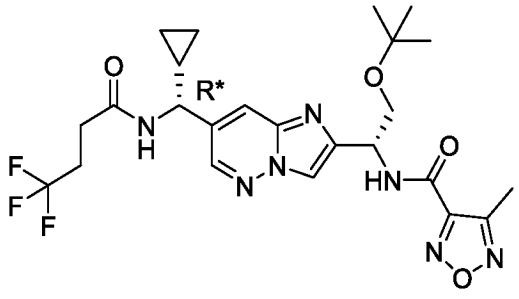
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифтор-3,3-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 303 с использованием 4,4-дифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (промежуточное соединение 239) вместо 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79–8,71 (м, 2H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,08–5,76 (м, 1H), 5,43–5,32 (м, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,28–2,13 (м, 3H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,93–1,67 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,40–1,31 (м, 7H), 1,28–1,22 (м, 2H), 1,00 (с, 6H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 606,2.

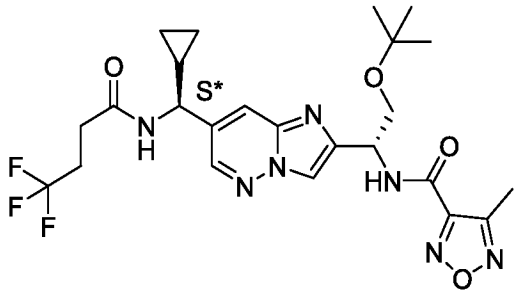
Пример 314

N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 315

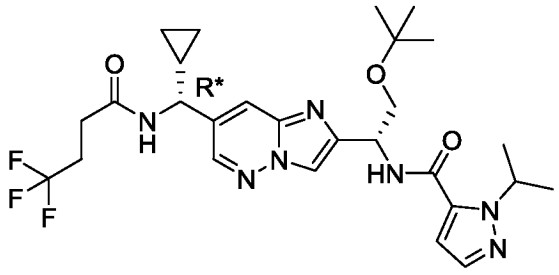
N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Раствор *N*-((2-((*R*)-1-амино-2-(трет-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид (47 мг, 0,11 ммоль, промежуточное соединение 249), 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (15 мг, 0,12 ммоль), DIPEA (30 мкл, 0,17 ммоль) и HOBt (16 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (2 мл) нагревали до 45 °C, затем добавляли EDCI (22 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, затем гасили H_2O. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, затем объединенные органические фазы конденсировали и очищали хроматографией на силикагеле (20–100% EtOAc / гексаны). Очистка СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (AD-H, 20 / 80 (0,1% диэтиламина в *i*PrOH) / CO_2) давала указанные в заголовке соединения. Пример 314 представлял собой первый пик элюирования, а пример 315 представлял собой второй пик элюирования. Пример 314: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00–7,93 (м, 1H), 7,90–7,84 (м, 1H), 7,80–7,73 (м, 1H), 6,03–5,90 (м, 1H), 5,53–5,38 (м, 1H), 4,42–4,30 (м, 1H), 3,95 (дд, *J* = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,76 (дд, *J* = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,60–2,44 (м, 4H), 1,24–1,13 (м, 10H), 0,83–0,67 (м, 2H), 0,57–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 538,3. Пример 315: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,98–7,92 (м, 1H), 7,88–7,84 (м, 1H), 7,81–7,70 (м, 1H), 6,03–5,93 (м, 1H), 5,51–5,42 (м, 1H), 4,41–4,30 (м, 1H), 3,95 (дд, *J* = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (дд, *J* = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,59–2,44 (м, 4H), 1,23–1,12 (м, 10H), 0,84–0,68 (м, 2H), 0,57–0,40 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 538,3.

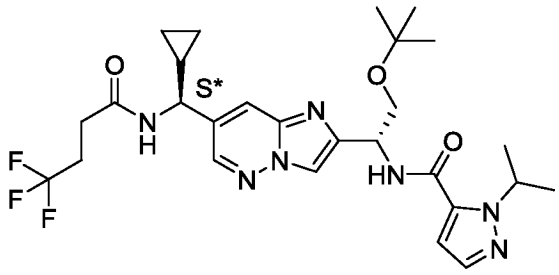
Пример 316

N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 317

N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*S**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

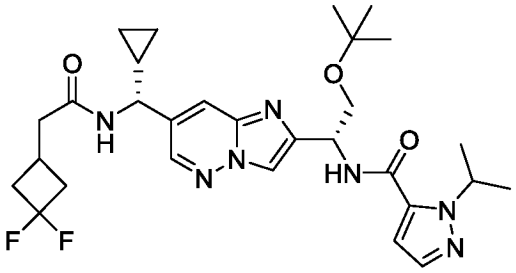


Указанные в заголовке соединения получали как описано для примера 314 и примера 315 с использованием 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистка СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (AD-H, 20 / 80 (0,1% диэтиламина в *i*PrOH)/CO_2) давала указанные в заголовке соединения. Пример 316 представлял собой первый пик элюирования, а пример 317 представлял собой второй пик элюирования. Пример 316: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88–7,80 (м, 1H), 7,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 6,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,02–5,94 (м, 1H), 5,58–5,47 (м, 1H), 5,46–5,37 (м, 1H), 4,40–4,31 (м, 1H), 3,95 (дд, *J* = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (дд, *J* = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 2,59–2,45 (м, 4H), 1,53–1,47 (м, 6H), 1,21–1,13 (м, 10H), 0,83–0,67 (м, 2H), 0,57–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 564,3. Пример 317: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,05–6,98 (м, 1H), 6,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,99 (уш. д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,56–5,39 (м, 2H), 4,36 (дд, *J* = 9,0, 7,5 Гц, 1H), 3,95 (дд, *J* = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (дд, *J* = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 2,58–

2,46 (м, 4H), 1,53–1,47 (м, 6H), 1,20–1,14 (м, 10H), 0,83–0,67 (м, 2H), 0,44–0,55 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 564,3.

Пример 318

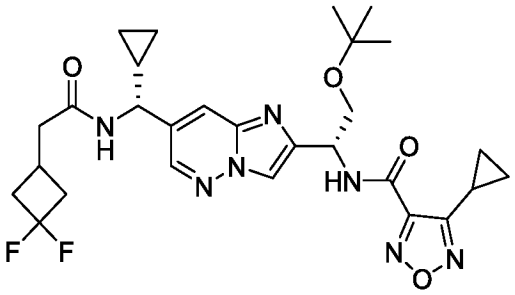
N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 314 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-(*трет*-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 252) вместо *N*-((2-((*R*)-1-амино-2-(*трет*-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамид и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66–8,55 (м, 2H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,94–7,89 (м, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,50–5,36 (м, 1H), 5,33–5,24 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 3,85–3,76 (м, 1H), 3,75–3,66 (м, 1H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,44–2,36 (м, 3H), 2,35–2,20 (м, 2H), 1,42–1,32 (м, 6H), 1,25–1,16 (м, 1H), 1,14 (с, 9H), 0,62–0,41 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 572,3.

Пример 319

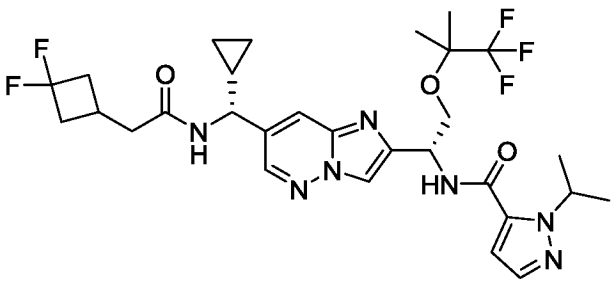
N-((*R*)-2-(*трет*-бутокси)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 314 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-(трет-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 252) вместо *N*-((2-((*R*)-1-амино-2-(*трет*-бутокси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 5,37–5,28 (м, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 3,85–3,79 (м, 1H), 3,78–3,70 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 3H), 2,39–2,21 (м, 5H), 1,28–1,09 (м, 12H), 1,04–0,98 (м, 2H), 0,63–0,41 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 572,3.

Пример 320

N-((*R*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

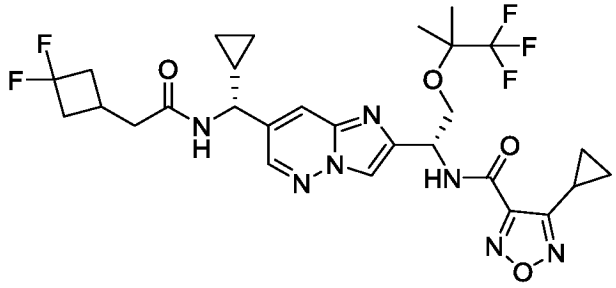


Трет-бутил-((*R*)-1-(7-(((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)карбамат (96 мг, 0,16 ммоль, промежуточное

соединение 261) обрабатывали HCl (0,41 мл, 1,6 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане) и полученную смесь нагревали до 45 °С в течение ночи. Реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (1,6 мл), затем добавляли 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (38 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (84 мкл, 0,49 ммоль) и HOBt (39 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45 °С, затем добавляли EDCI (62 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 40 мин, затем разводили H_2O, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 OBD 50 x 100 мм, 5–95% MeCN / H_2O (с 20 мМ NH_4OH)) для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,53–8,47 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95–7,91 (м, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,47–5,31 (м, 2H), 4,28 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,01 (дд, *J* = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 3,94–3,84 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,43–2,22 (м, 5H), 1,40–1,31 (м, 12H), 1,31–1,13 (м, 1H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,3.

Пример 321

4-циклопропил-*N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

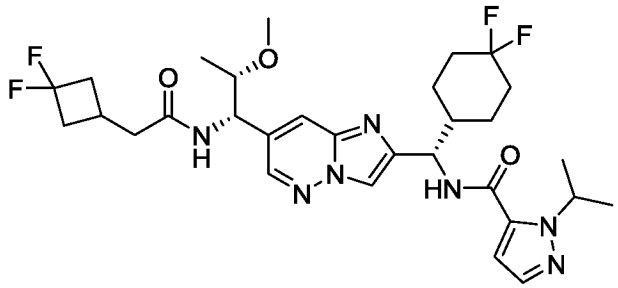


Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 320 с использованием 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 5,46–5,35 (м, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 4,06–3,88 (м, 2H), 2,72–2,54 (м, 2H), 2,42–2,22 (м, 6H), 1,36–1,32 (м, 6H), 1,25–1,11

(м, 3H), 1,03–0,96 (м, 2H), 0,62–0,43 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 626,2.

Пример 322

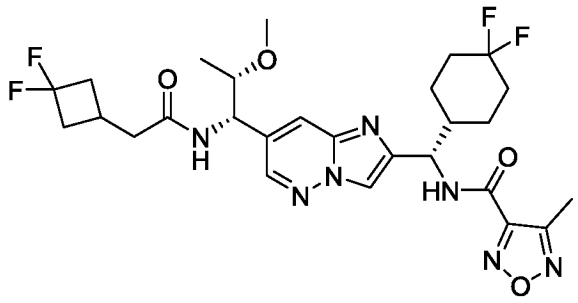
N-((*S*)-(7-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



К раствору 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (31 мг, 0,20 ммоль), *N*-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид гидрохлорида (107 мг, 0,2 ммоль, промежуточное соединение 274), EDCI (77,5 мг, 0,404 ммоль) и HOBt (33 мг, 0,24 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем конденсировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–2% MeOH / CH_2Cl_2) давала указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,54–8,45 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,43–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 5,07–4,99 (м, 1H), 3,70–3,61 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,71–2,58 (м, 2H), 2,49–2,45 (м, 2H), 2,41–2,24 (м, 3H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,90–1,71 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,41–1,28 (м, 8H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,2.

Пример 323

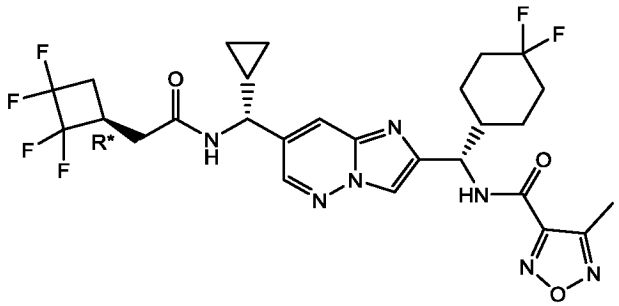
N-((*S*)-(7-((1*S*,2*S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксипропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 322 с использованием 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,55–8,46 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,17 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 5,07–5,00 (м, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,44–2,24 (м, 4H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,10–1,68 (м, 6H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,44–1,26 (м, 2H), 1,08 (д, J = 5,6 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 596,2.

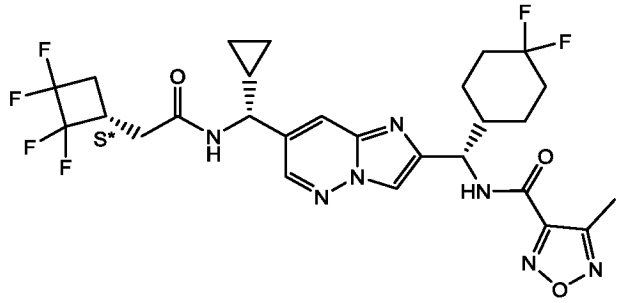
Пример 324

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-((*R**)-2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 325

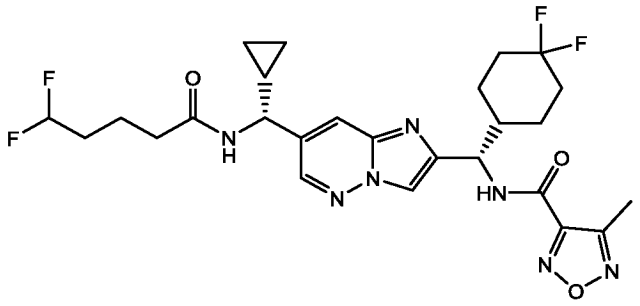
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-((*S**)-2,2,3,3-тетрафторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К смеси *N*-((*S*)-(7-((*R*)-амино(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль, промежуточное соединение 287), (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты (46 мг, 0,25 ммоль), HOBt (36 мг, 0,27 ммоль) и Et_3N (156 µл, 1,12 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли EDCI (52 мг, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2,5 ч. После этого смесь концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH / DCM) с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде светло-желтого твердого вещества. Смесь очищали СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak IG, 250 x 30 мм, 10 мкМ, 35:65 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 324, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 325. Пример 324: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,25 (уш. д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,26 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,21–3,04 (м, 1H), 2,79–2,64 (м, 2H), 2,64–2,55 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,35–2,17 (м, 2H), 2,14–2,05 (м, 1H), 2,00 (уш. с, 2H), 1,91–1,69 (м, 2H), 1,65 (уш. д, *J* = 15,5 Гц, 1H), 1,56–1,33 (м, 2H), 1,25 (ддд, *J* = 3,9, 8,3, 12,5 Гц, 1H), 0,75–0,65 (м, 2H), 0,54–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,4. Пример 325: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,26 (уш. д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,21–3,02 (м, 1H), 2,78–2,64 (м, 2H), 2,61–2,54 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,31–2,14 (м, 2H), 2,08 (дт, *J* = 3,5, 6,9 Гц, 1H), 2,01 (уш. д, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,91–1,69 (м, 2H), 1,64 (уш. д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 1,56–1,35 (м, 2H), 1,33–1,19 (м, 1H), 0,70 (уш. дд, *J* = 5,6, 7,7 Гц, 2H), 0,50 (уш. д, *J* = 2,9 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,4.

Пример 326

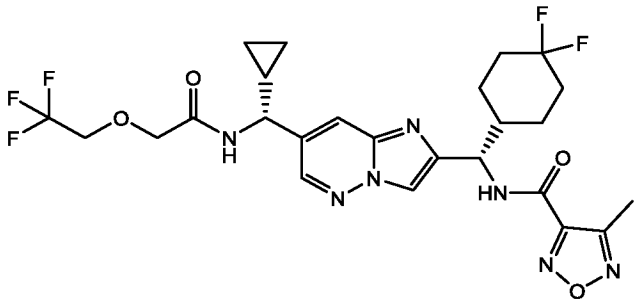
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(5,5-дифторпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 5,5-дифторпентановой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 колонка 150 x 30 мм, 5 μм; 50–80% ACN / воды (0,05% NH_4OH + 10 мМ NH_4CO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,89–5,48 (м, 1H), 4,80 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,92 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,92–1,84 (м, 2H), 1,81 (уш. д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 1,73–1,31 (м, 7H), 1,30–1,16 (м, 3H), 1,09–0,78 (м, 3H), 0,26–0,07 (м, 3H), 0,01 (тд, *J* = 4,4, 8,8 Гц, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

Пример 327

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

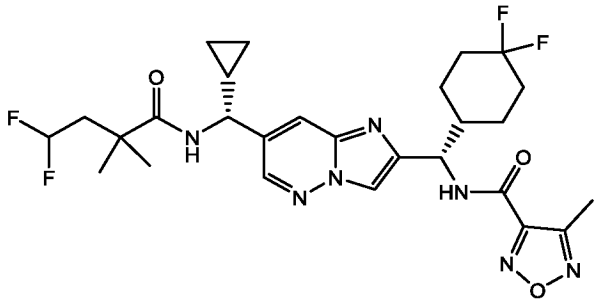


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 2-(2,2,2-трифторэтокси)уксусной кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 40 °C в течение

16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 45–75% ACN / воды (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,23 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,24–4,12 (м, 2H), 4,04–3,86 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,20–1,93 (м, 4H), 1,81–1,69 (м, 2H), 1,64–1,59 (м, 1H), 1,57–1,28 (м, 2H), 1,27–1,10 (м, 1H), 0,89–0,66 (м, 2H), 0,62–0,33 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 586,3.

Пример 328

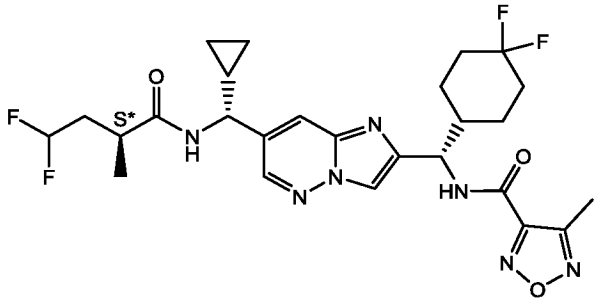
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифтор-2,2-диметилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 4,4-дифтор-2,2-диметилбутановой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 46–76% ACN / воды (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,87–7,80 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 6,05–5,70 (м, 1H), 5,23 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, J = 9,5, 6,6 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,20–1,90 (м, 5H), 1,83–1,10 (м, 13H), 0,81–0,66 (м, 2H), 0,51–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 580,3.

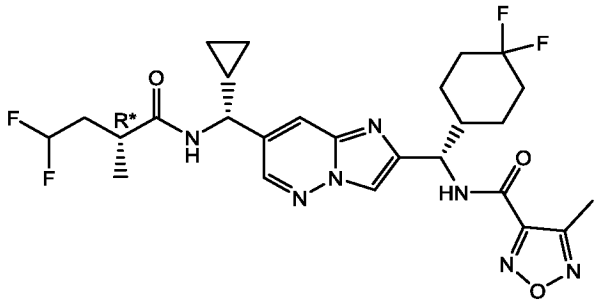
Пример 329

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4-дифтор-2-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 330

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4-дифтор-2-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

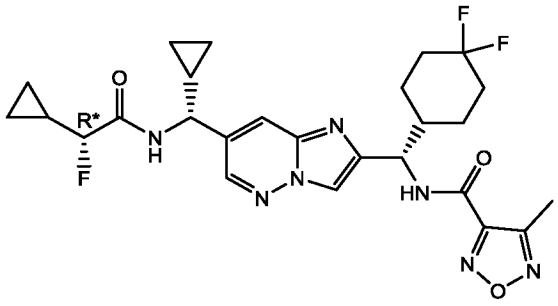


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 4,4-дифтор-2-метилбутановой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 40 °C на 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–80% EtOAc / петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, 35:65 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) для получения пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 330, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 329. Пример 329: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,93–7,78 (м, 2H), 7,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,08 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,05–5,66 (м, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, *J* = 9,5, 6,7 Гц, 1H), 2,63–2,49 (м, 4H), 2,40–2,21 (м, 1H), 2,19–1,27 (м, 9H), 1,23 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,18–1,05 (м, 1H), 0,84–0,66 (м, 2H), 0,56–0,40 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2. Пример 330: ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,29 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,06 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,99–5,59 (м, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,39–4,20 (м, 1H), 2,68–2,49 (м, 4H), 2,39–2,21 (м, 1H), 2,19–1,75 (м, 6H), 1,64 (уш. д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H), 1,42–1,31 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,21–1,08 (м, 1H), 0,81–0,65 (м, 2H), 0,53–0,37 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

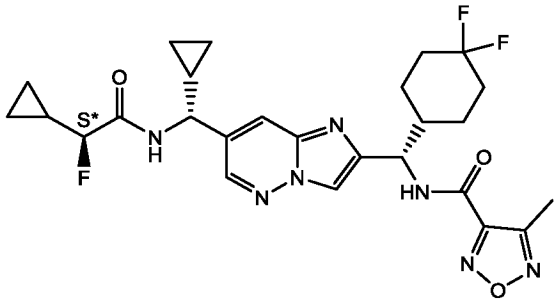
Пример 331

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-2-циклопропил-2-фторацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 332

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-2-циклопропил-2-фторацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

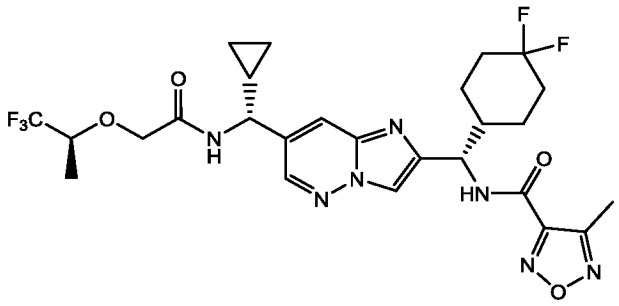


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 2-циклопропил-2-фторуксусной кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–70% EtOAc/петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, 35 : 65 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) с получением пары диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 331, а второй

элюирующийся изомер представлял собой пример 332. Пример 331: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,86–6,72 (м, 1H), 5,23 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,53–4,37 (м, 1H), 4,36–4,28 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,20–1,92 (м, 4H), 1,82–1,73 (м, 1H), 1,68–1,59 (м, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H), 1,43–1,30 (м, 1H), 1,28–1,13 (м, 2H), 0,84–0,69 (м, 3H), 0,65–0,57 (м, 2H), 0,56–0,40 (м, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,2. Пример 332: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,88–7,77 (м, 2H), 7,72 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,18 (дд, *J* = 8,9, 7,7 Гц, 1H), 4,54–4,25 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,13–1,90 (м, 4H), 1,76–1,09 (м, 9H), 0,81–0,66 (м, 2H), 0,66–0,54 (м, 2H), 0,52–0,39 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,2.

Пример 333

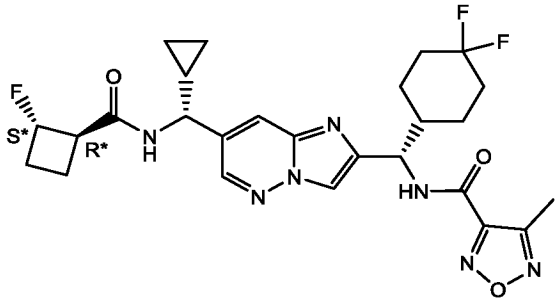
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием (*S*)-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)уксусной кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 25 °C в течение ночи вместо 40 °C в течение 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 45–75% ACN / воды (0,05% NH_4OH + 10 мМ NH_4CO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,97 (уш. д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,25 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,42–4,35 (м, 1H), 4,26–4,13 (м, 2H), 3,91 (тд, *J* = 6,4, 12,7 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,20–2,09 (м, 2H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,85–1,76 (м, 1H), 1,72–1,63 (м, 2H), 1,63–1,48 (м, 1H), 1,43 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,41–1,33 (м, 1H), 1,24 (дт, *J* = 4,1, 8,3 Гц, 1H), 0,78 (дт, *J* = 4,9, 7,3 Гц, 2H), 0,58–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 600,4.

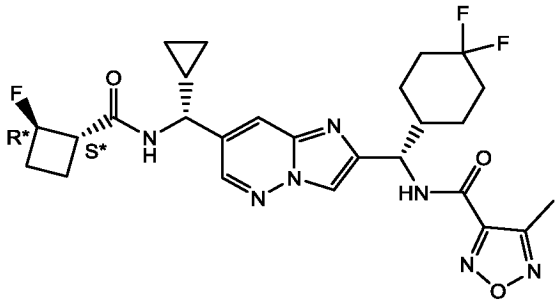
Пример 334

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*R**,2*S**)-2-фторциклобутан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



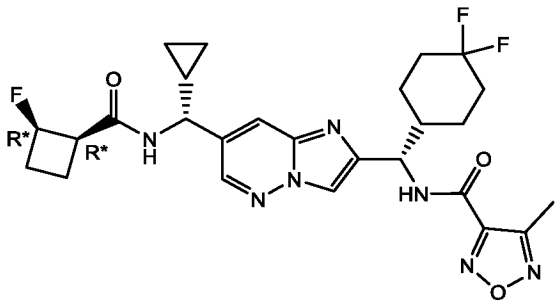
Пример 335

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*S**,2*R**)-2-фторциклобутан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



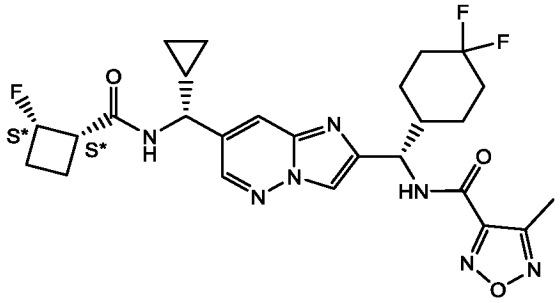
Пример 336

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*R**,2*R**)-2-фторциклобутан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 337

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*S**,2*S**)-2-фторциклобутан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

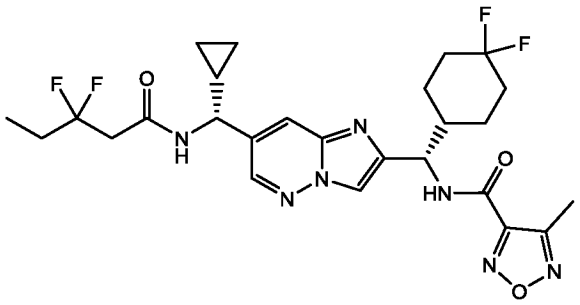


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 2-фторциклобутан-1-карбоновой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 25 °C в течение ночи вместо 40 °C в течение 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH / DCM) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 35 : 65 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) для получения четырех диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 334, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 335, а третий элюирующийся изомер представлял собой пример 336, а четвертый элюирующийся изомер представлял собой пример 337. Пример 334: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,82 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,04 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,14–4,87 (м, 1H), 4,31 (дд, *J* = 7,0, 9,4 Гц, 1H), 3,20–3,09 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,33–2,24 (м, 1H), 2,20–1,98 (м, 6H), 1,81–1,69 (м, 4H), 1,59–1,47 (м, 1H), 1,46–1,31 (м, 1H), 1,25–1,12 (м, 1H), 0,83–0,70 (м, 2H), 0,56–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,4. Пример 335: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84 (уш. с, 1H), 7,77 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,00 (уш. с, 1H), 5,34–5,21 (м, 1H), 5,17–4,92 (м, 1H), 4,32 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,18–3,06 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,33–2,25 (м, 1H), 2,21–1,95 (м, 6H), 1,83–1,68 (м, 4H), 1,58–1,47 (м, 1H), 1,43–1,32 (м, 1H), 1,16 (уш. с, 1H), 0,75 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 0,60–0,40 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,4. Пример 336: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92–7,84 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,19 (дд, *J* = 3,2, 6,7 Гц, 1H), 5,35–5,08 (м, 2H), 4,44–4,38 (м, 1H), 3,42–3,35 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,50–2,29 (м, 3H), 2,22–2,10 (м, 2H), 2,10–1,95 (м, 2H), 1,84–1,71 (м, 3H), 1,64–1,47 (м, 2H), 1,44–1,31 (м, 1H), 1,22–1,08 (м, 1H), 0,83–0,62 (м, 2H), 0,51 (кв, *J* = 4,8 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$

получено 546,4. Пример 337: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44–8,34 (м, 1H), 7,99–7,89 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 6,23 (уш. с, 1H), 5,34–5,07 (м, 2H), 4,39 (дд, *J* = 6,5, 9,1 Гц, 1H), 3,48–3,24 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,51–2,27 (м, 3H), 2,21–2,09 (м, 2H), 2,09–1,96 (м, 2H), 1,85–1,68 (м, 3H), 1,64–1,46 (м, 2H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,24–1,14 (м, 1H), 0,75 (дкв, *J* = 5,1, 8,5 Гц, 2H), 0,62–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 546,4.

Пример 338

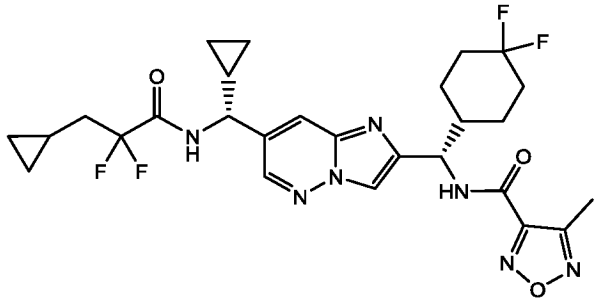
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3,3-дифторпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 3,3-дифторпентановой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 50–80% ACN / воды (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,75 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,34 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,23 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,39–4,27 (м, 1H), 2,86 (т, *J* = 16,4 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,13 (уш. с, 2H), 2,04–1,88 (м, 4H), 1,82 –1,65 (м, 3H), 1,54–1,44 (м, 1H), 1,43–1,29 (м, 1H), 1,21–1,10 (м, 1H), 1,04 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 0,79–0,66 (м, 2H), 0,54–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,3.

Пример 339

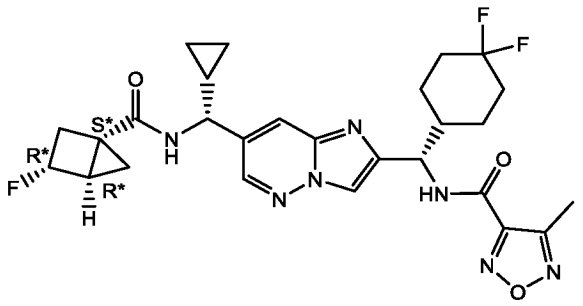
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324 с использованием 3-циклопропил-2,2-дифторпропановой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводили реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Venusil ASB Phenyl, 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 49–79% ACN / воды (0,05% HCl) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,79–7,67 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,11 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,21 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,01 (с, 2H), 1,90 (дт, *J* = 7,1, 16,0 Гц, 4H), 1,67–1,50 (м, 3H), 1,41–1,30 (м, 1H), 1,29–1,18 (м, 1H), 1,17–1,05 (м, 1H), 0,72–0,56 (м, 3H), 0,45–0,29 (м, 4H), 0,10–0,05 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 578,3.

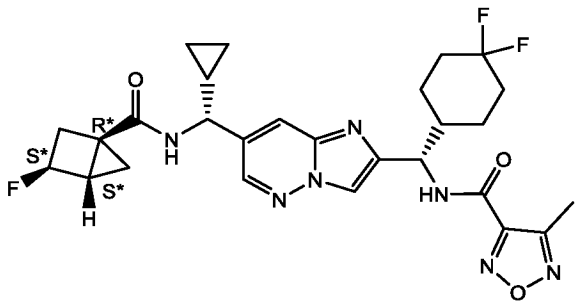
Пример 340

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*S**,3*R**,4*R**)-3-фторбицикло[2,1,0]пентан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 341

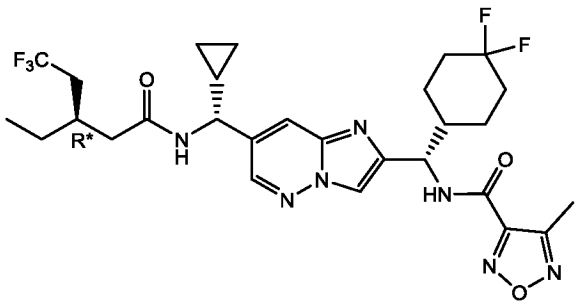
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((1*R**,3*S**,4*S**)-3-фторбицикло[2,1,0]пентан-1-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324 с использованием *рац*-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-фторбицикло[2.1.0]пентан-1-карбоновой кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, а также проводя реакцию при 40 °C в течение 16 ч вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–80% EtOAc/петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, 60:40 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) для получения двух диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 340, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 341. Пример 340: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,04 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,73–4,44 (м, 1H), 4,29 (дд, *J* = 6,9, 9,4 Гц, 1H), 2,68–2,60 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,36–2,18 (м, 2H), 2,17–1,91 (м, 5H), 1,81–1,75 (м, 1H), 1,74–1,70 (м, 1H), 1,59 (уш. с, 1H), 1,56–1,43 (м, 1H), 1,43–1,29 (м, 1H), 1,21–1,17 (м, 1H), 1,16–1,12 (м, 1H), 0,79–0,68 (м, 2H), 0,55–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 558,2. Пример 341: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,90–7,80 (м, 2H), 7,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,06 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,71–4,49 (м, 1H), 4,33 (дд, *J* = 9,4, 6,8 Гц, 1H), 2,72–2,61 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,37–1,92 (м, 6H), 1,67 (с, 8H), 0,88–0,67 (м, 2H), 0,64–0,36 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 558,3.

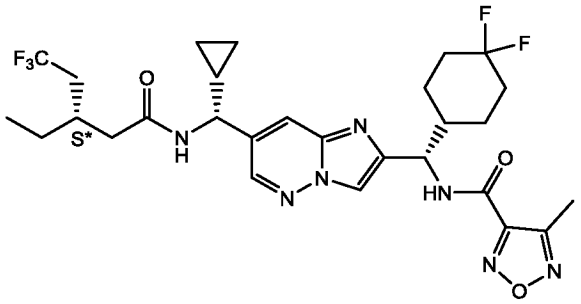
Пример 342

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-3-этил-5,5,5-трифторпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 343

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-3-этил-5,5,5-трифторпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

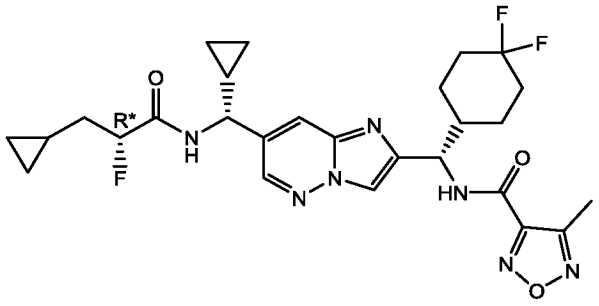


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 91 с использованием 3-этил-5,5,5-трифторпентановой кислоты вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc/петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak IG, 250 x 30 мм, 10 мкм, 30 : 70 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) с получением двух диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 342, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 343. Пример 342: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,36–1,55 (м, 11H), 1,46–1,17 (м, 5H), 0,83 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,61–0,44 (м, 4H), 0,45–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 612,4. Пример 343: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, J

= 1,8 Гц, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31–2,25 (м, 1H), 2,25–2,22 (м, 2H), 2,19 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H), 2,07 (дт, *J* = 5,6, 12,5 Гц, 2H), 1,98 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 1,90 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,60 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 1,41–1,31 (м, 3H), 1,29–1,16 (м, 2H), 0,91–0,81 (м, 3H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,37 (тд, *J* = 4,2, 9,0 Гц, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 612,2.

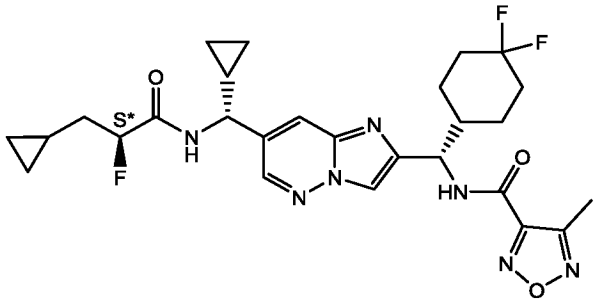
Пример 344

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-3-циклопропил-2-фторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 345

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-3-циклопропил-2-фторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

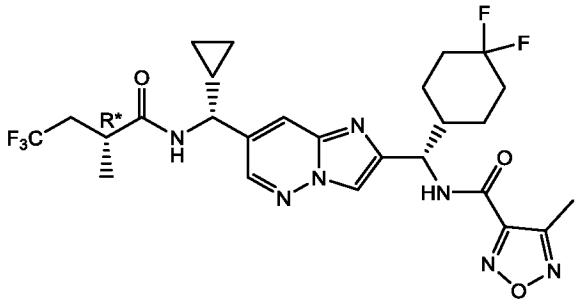


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 91 с использованием 3-циклопропил-2-фторпропановой кислоты вместо 2-(3,3-дифторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при комнатной температуре в течение 30 мин вместо 2 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak IG, 250 x 30 мм, 10 мкм, 35 : 65 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) для получения двух диастереомеров. Первый

элюирующийся изомер представлял собой пример 344, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 345. Пример 344: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,12 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 5,03 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,05–1,89 (м, 2H), 1,88–1,71 (м, 2H), 1,71–1,62 (м, 2H), 1,62–1,50 (м, 2H), 1,41–1,26 (м, 2H), 1,21–1,18 (м, 1H), 0,73–0,61 (м, 1H), 0,60–0,52 (м, 1H), 0,51–0,40 (м, 2H), 0,38–0,28 (м, 2H), 0,27–0,16 (м, 1H), 0,11–0,07 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,2. Пример 345: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,05 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,98–4,79 (м, 1H), 4,16 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,07 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 1,99–1,83 (м, 2H), 1,82–1,68 (м, 2H), 1,67–1,60 (м, 2H), 1,60–1,55 (м, 1H), 1,54–1,42 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 2H), 1,17–1,11 (м, 1H), 0,77–0,60 (м, 1H), 0,54–0,36 (м, 3H), 0,35–0,22 (м, 3H), 0,08–0,07 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,2.

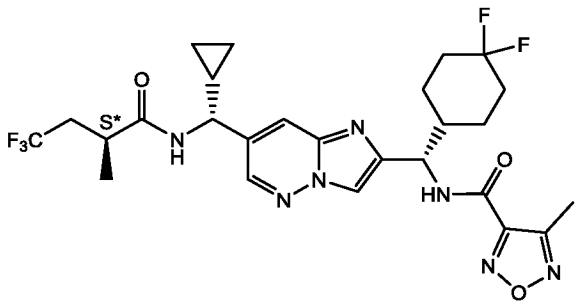
Пример 346

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-4,4,4-трифтор-2-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 347

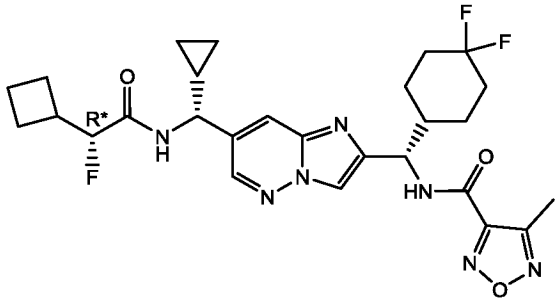
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*S**)-4,4,4-трифтор-2-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324, используя 2-метил-4,4,4-трифторомасляной кислоты вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 30 °C в течение 16 ч вместо 40 °C в течение 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% DCM/петролейного эфира) с последующим СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AS, 250 x 30 мм, 10 мкм, 50 : 50 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) для получения двух диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 346, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 347. Пример 346: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,77 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,06 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,27 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, *J* = 7,5, 9,0 Гц, 1H), 2,80–2,66 (м, 1H), 2,66–2,64 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,25–2,10 (м, 3H), 2,09–1,96 (м, 2H), 1,86–1,75 (м, 1H), 1,74–1,70 (м, 1H), 1,71–1,63 (м, 1H), 1,61–1,48 (м, 1H), 1,47–1,37 (м, 1H), 1,34 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,25–1,14 (м, 1H), 0,87–0,69 (м, 2H), 0,58–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,2. Пример 347: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,95–7,83 (м, 2H), 7,77 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,09 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,27 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, *J* = 7,0, 9,3 Гц, 1H), 2,81–2,70 (м, 1H), 2,70–2,65 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,25–2,11 (м, 3H), 2,11–2,06 (м, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H), 1,87 –1,75 (м, 1H), 1,72 –1,77 (м, 2H), 1,61–1,48 (м, 1H), 1,47–1,34 (м, 1H), 1,30 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,23–1,10 (м, 1H), 0,85–0,69 (м, 2H), 0,58–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,2.

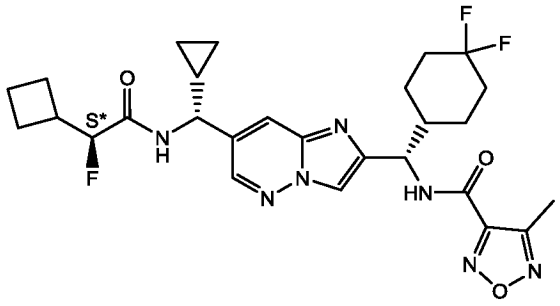
Пример 348

N-((*S*)-(7-((*R*)-((*R**)-2-циклобутил-2-фторацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 349

N-((*S*)-(7-((*R*)-((*S**)-2-циклобутил-2-фторацетамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

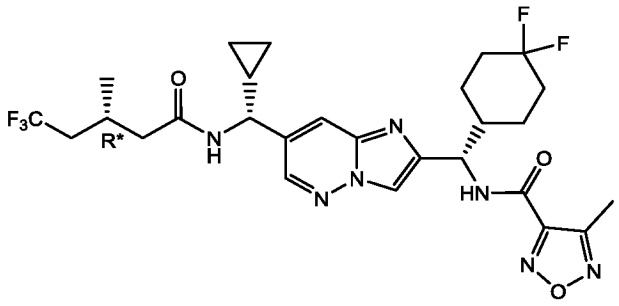


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324, используя 2-циклобутил-2-фторуксусную кислоту вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 30 °C в течение 16 ч вместо 40 °C в течение 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% DCM/петролейного эфира) с последующим СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AS, 250 x 30 мм, 10 мкм, 50 : 50 (0,1% NH_4OH в EtOH) / CO_2) для получения двух диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 348, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 349. Пример 348: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,87–6,75 (м, 1H), 5,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,97–4,76 (м, 1H), 4,44–4,14 (м, 1H), 3,07–2,79 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,24–2,11 (м, 3H), 2,11–1,99 (м, 4H), 1,98–1,88 (м, 2H), 1,87–1,78 (м, 2H), 1,69–1,61 (м, 2H), 1,60–1,49 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 1H), 0,85–0,72 (м, 2H), 0,61–

0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,2. Пример 349: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,93–7,90 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,78–6,75 (м, 1H), 5,27 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,96–4,70 (м, 1H), 4,39 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,11–2,83 (м, 1H), 2,71–2,53 (м, 3H), 2,26–2,13 (м, 3H), 2,12–2,05 (м, 3H), 2,04–1,92 (м, 3H), 1,91–1,82 (м, 1H), 1,81–1,70 (м, 2H), 1,63 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 1,60–1,47 (м, 1H), 1,46–1,32 (м, 1H), 1,30–1,14 (м, 1H), 0,89–0,68 (м, 2H), 0,58–0,41 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 560,3.

Пример 350

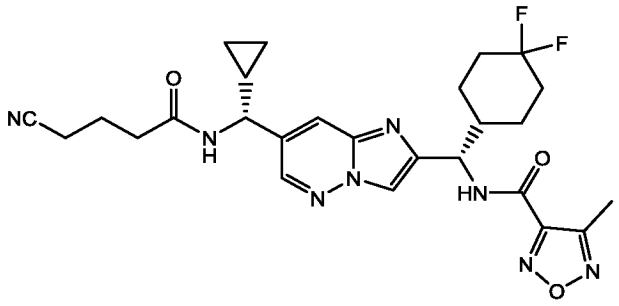
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*R**)-5,5,5-трифтор-3-метилпентанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324, используя 5,5,5-трифтор-3-метил-пентановую кислоту вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 40 °C в течение ночи вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc / петролейный эфир) с последующим применением СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Phenomenex-Cellulose-2, 250 x 30 мм, 5 μм, 25 : 75 (0,1% NH_4OH в MeOH) / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,89–7,85 (м, 2H), 7,76 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,96 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,37–4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,47–2,35 (м, 2H), 2,27–1,96 (м, 7H), 1,77–1,67 (м, 3H), 1,55–1,50 (м, 1H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,23–1,06 (м, 4H), 0,82–0,70 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 351

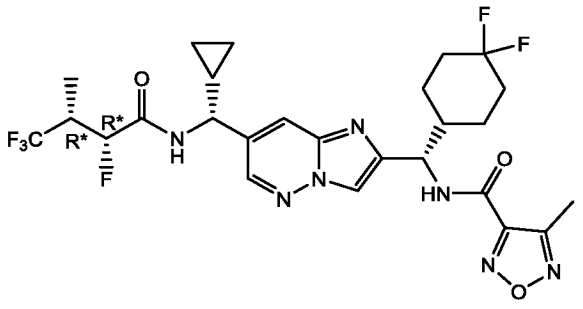
N-((*S*)-(7-((*R*)-(4-цианобутанамидо)(циклопропил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324, используя 4-цианобутановую кислоту вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 40 °C в течение ночи вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 34–64% ACN / воды (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,24 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,55–2,36 (м, 7H), 2,20 (д, *J* = 10,5 Гц, 4H), 2,13–1,56 (м, 7H), 1,56–1,11 (м, 3H), 0,88–0,59 (м, 1H), 0,51–0,43 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 541,3.

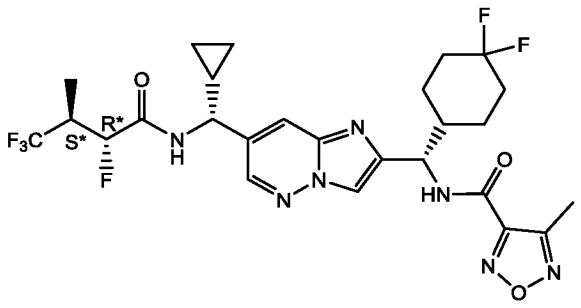
Пример 352

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((2*R**,3*R**)-2,4,4,4-тетрафторо-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



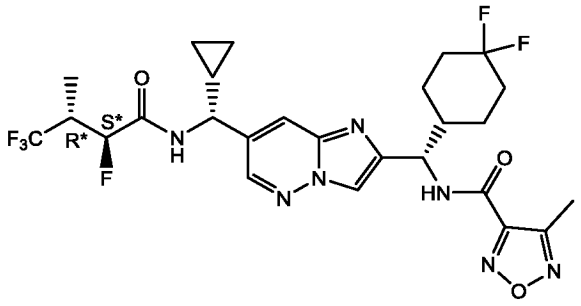
Пример 353

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((2*R**,3*S**)-2,4,4,4-тетрафторо-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 354

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((2*S**,3*R**)-2,4,4,4-тетрафторо-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

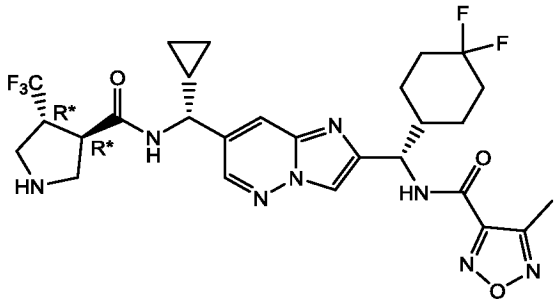


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 324, используя 2,4,4,4-тетрафтор-3-метилбутановую кислоту вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты и проводя реакцию при 40 °C в течение ночи вместо 2,5 ч. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc / петролейного эфира) с последующей СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 30 : 70 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) для получения трех диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 352, третий элюирующийся изомер представлял собой пример 353, а четвертый элюирующийся изомер представлял собой пример 354. Пример 352: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,28 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,30 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,07–2,87 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,30–2,13 (м, 1H), 2,16–1,97 (м, 3H), 1,91–1,70 (м, 2H), 1,69–1,60 (м, 1H), 1,56–1,36 (м, 3H), 1,09 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,78–0,68 (м, 2H), 0,52 (д, *J* =

4,9 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 602,2. Пример 353: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,42–5,26 (м, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,13–2,90 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,20 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,13–1,94 (м, 3H), 1,88–1,57 (м, 3H), 1,54–1,32 (м, 3H), 1,20 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,80–0,65 (м, 2H), 0,58–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 602,3. Пример 354: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,10–4,95 (м, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 3,17–2,98 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,27–2,15 (м, 1H), 2,14–1,94 (м, 3H), 1,84–1,58 (м, 3H), 1,53–1,34 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,76–0,66 (м, 2H), 0,57–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 602,2.

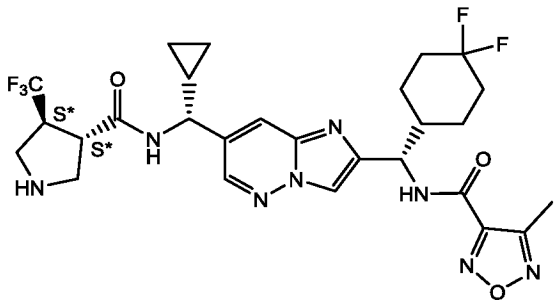
Пример 355

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*транс*-3*R**,4*R**)-4-(трифторметил)пирролидин-3-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 356

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил((*транс*-3*S**,4*S**)-4-(трифторметил)пирролидин-3-карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

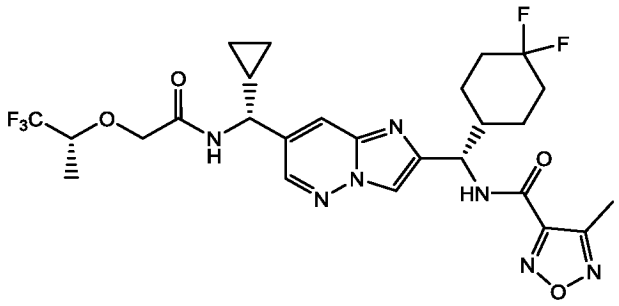


TFA (0,5 мл, 6,53 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*транс*-3,4)-3-(((*R*)-циклопропил(2-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-

карбоксамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)метил)карбамоил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,084 ммоль, промежуточное соединение 288) в DCM (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем остаток разводили DCM (5 мл) и добавляли несколько капель насыщенного водного $NaHCO_3$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем концентрировали до сухого остатка. Неочищенный материал очищали СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak AS, 250 x 30 мм, 10 мкм, 25 : 75 (0,1% NH_4OH в IPA) / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных *транс*-диастереомеров. Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 355, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 356. Пример 355: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36–8,25 (м, 1H), 7,93–7,74 (м, 3H), 6,39 (дд, *J* = 17,2, 6,9 Гц, 1H), 5,23 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,83–4,40 (м, 2H), 4,39–4,18 (м, 1H), 3,37–2,94 (м, 4H), 2,90–2,77 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,27–1,01 (м, 10H), 0,84–0,56 (м, 2H), 0,67–0,39 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 611,4. Пример 356: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,85–7,67 (м, 3H), 6,36 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,31–4,19 (м, 1H), 3,29–2,71 (м, 5H), 2,54 (с, 3H), 2,22–1,84 (м, 5H), 1,49–1,02 (м, 5H), 0,73–0,59 (м, 2H), 0,50–0,33 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): [M + H]+ получено 611,4.

Пример 357

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(((*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

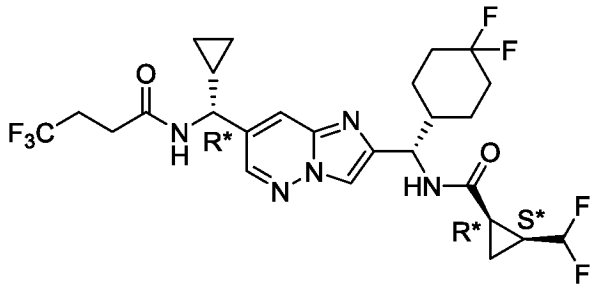


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 324, используя (*R*)-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)уксусную кислоту вместо (2,2,3,3-тетрафторциклобутил)уксусной кислоты, и проводя реакцию при комнатной температуре в течение 15 ч вместо 40 °C в течение 2,5 ч. Неочищенный материал

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 x 30 мм, колонка 5 μм; 10–40% ACN/воды (0,05% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,79 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,92–3,82 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,83–1,73 (м, 1H), 1,73–1,30 (м, 5H), 1,26–1,20 (м, 1H), 1,06–0,85 (м, 6H), 0,28–0,09 (м, 3H), 0,06–0,05 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 600,1.

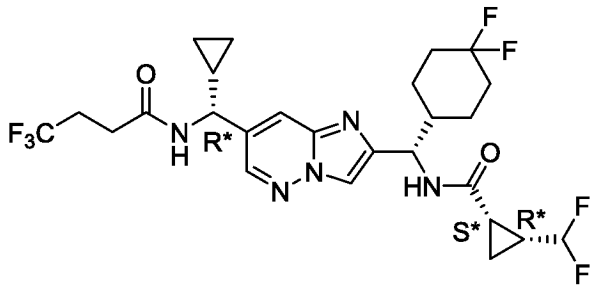
Пример 358

(1*R**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 359

(1*S**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамид

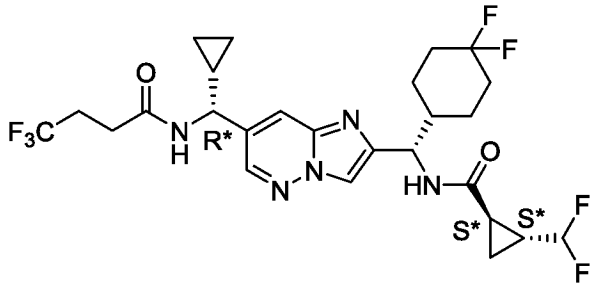


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием *цис*-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 293) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® IA, 20 : 80 EtOH / CO_2).

Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 359, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 358. Пример 358: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 5,74 (тд, *J* = 56,0, 7,7 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,62–2,42 (м, 4H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 3H), 1,90–1,57 (м, 4H), 1,52–1,34 (м, 2H), 1,34–1,10 (м, 4H), 0,76–0,66 (м, 2H), 0,55–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 578,2 Пример 359: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,85 (тд, *J* = 56,1, 7,7 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,60–2,41 (м, 4H), 2,18–1,94 (м, 4H), 1,90–1,82 (м, 1H), 1,82–1,65 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,50–1,31 (м, 2H), 1,30–1,20 (м, 2H), 1,19–1,10 (м, 1H), 0,75–0,64 (м, 2H), 0,55–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 578,3

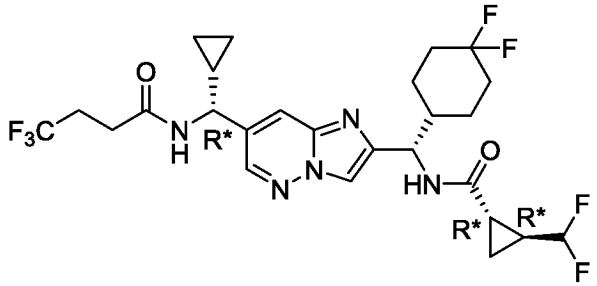
Пример 360

(1*S**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 361

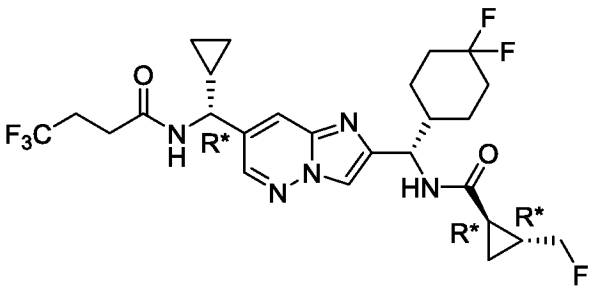
(1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием *транс*-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 298) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® IA, 15 : 85 EtOH / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 360, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 361. Пример 360: ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,79 (тд, *J* = 57,1, 4,2 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,61–2,55 (м, 2H), 2,55–2,45 (м, 2H), 2,18–2,05 (м, 2H), 2,05–1,96 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 4H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,51–1,41 (м, 1H), 1,39–1,31 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 1H), 1,16–1,09 (м, 1H), 1,07–0,98 (м, 1H), 0,75–0,65 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 578,3 Пример 361: ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,79 (тд, *J* = 57,1, 4,2 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,61–2,55 (м, 2H), 2,55–2,45 (м, 2H), 2,18–2,05 (м, 2H), 2,05–1,96 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 4H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,51–1,41 (м, 1H), 1,39–1,31 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 1H), 1,16–1,09 (м, 1H), 1,07–0,98 (м, 1H), 0,75–0,65 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 578,3

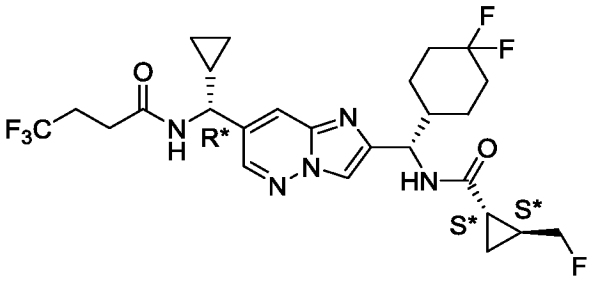
Пример 362

(1*R**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 363

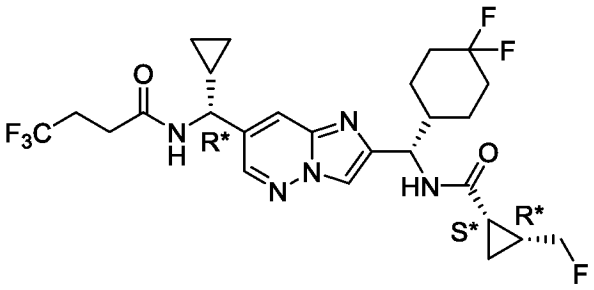
(1*S**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием *транс*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 302) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® AD-H, 20 : 80 MeOH / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 362, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 363. Пример 362: ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,44 (ддд, *J* = 48,6, 9,9, 6,1 Гц, 1H), 4,32–4,26 (м, 1H), 4,19 (ддд, *J* = 47,9, 9,9, 7,5 Гц, 1H), 2,63–2,43 (м, 4H), 2,17–1,96 (м, 3H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,83–1,66 (м, 4H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,50–1,40 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,30–1,20 (м, 1H), 1,14–1,06 (м, 1H), 0,86–0,78 (м, 1H), 0,75–0,66 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 560,3 Пример 363: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,56–4,36 (м, 1H), 4,34–4,08 (м, 2H), 2,62–2,42 (м, 4H), 2,18–1,94 (м, 3H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,66 (м, 4H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,51–1,41 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 1H), 1,30–1,20 (м, 1H), 1,14–1,06 (м, 1H), 0,87–0,79 (м, 1H), 0,75–0,65 (м, 2H), 0,55–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 560,3

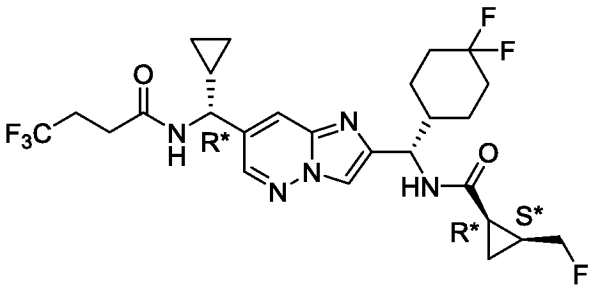
Пример 364

(1*S**,2*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамид



Пример 365

(1*R**,2*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамид

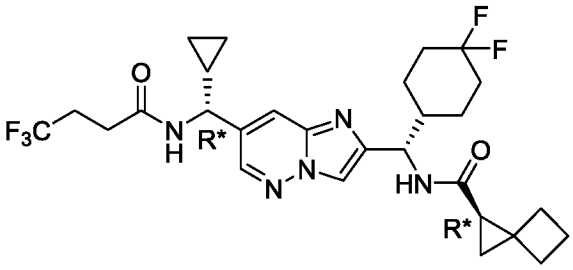


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием *цис*-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 300) вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® AD-H, 20 : 80 EtOH / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 364, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 365. Пример 364: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,79–4,60 (м, 1H), 4,53–4,35 (м, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,61–2,41 (м, 4H), 2,17–1,91 (м, 4H), 1,90–1,81 (м, 1H), 1,81–1,65 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,50–1,31 (м, 2H), 1,31–1,21 (м, 1H), 1,10–1,00 (м, 2H), 0,77–0,63 (м, 2H), 0,55–0,40 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 560,3 Пример 365: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,88–7,80 (м, 1H), 5,12 (д, *J* =

7,0 Гц, 1H), 4,72–4,50 (м, 1H), 4,42–4,21 (м, 2H), 2,61–2,42 (м, 4H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,12–1,95 (м, 3H), 1,88–1,61 (м, 5H), 1,52–1,35 (м, 2H), 1,33–1,21 (м, 1H), 1,13–1,04 (м, 2H), 0,75–0,66 (м, 2H), 0,54–0,46 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 560,3

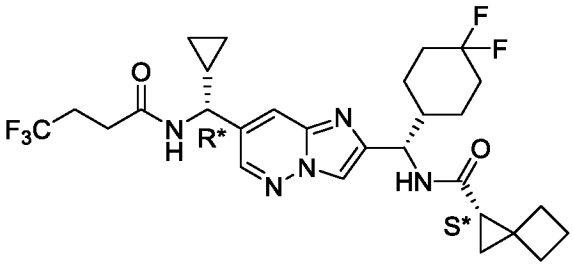
Пример 366

(*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)спиро[2,3]гексан-1-карбоксамид



Пример 367

(*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)спиро[2,3]гексан-1-карбоксамид

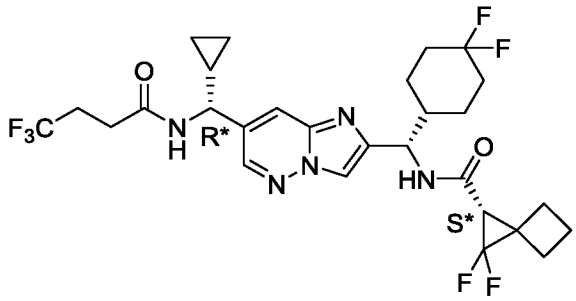


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием спиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® IA, 20 : 80 EtOH / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 366, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 367. Пример 366: ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,90–7,80 (м, 1H), 5,13 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,35–4,18 (м, 1H), 2,60–2,53 (м, 2H), 2,53–2,44 (м, 2H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,19–1,97 (м, 8H), 1,91–1,83 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,69–1,61 (м, 2H), 1,53–1,43 (м, 1H), 1,43–1,34 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 1H), 1,14–1,08 (м, 1H), 0,89 (дд, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), 0,74–0,64 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z):

$[M+H]^+$ получено 568,2 Пример 367: ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,92–7,82 (м, 1H), 5,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 9,5, 0,9 Гц, 1H), 2,61–2,54 (м, 2H), 2,54–2,45 (м, 2H), 2,25–2,17 (м, 1H), 2,16–1,95 (м, 7H), 1,95–1,88 (м, 1H), 1,88–1,82 (м, 1H), 1,82–1,68 (м, 2H), 1,66 (дд, J = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 1,64–1,58 (м, 1H), 1,49–1,39 (м, 1H), 1,39–1,30 (м, 1H), 1,30–1,21 (м, 1H), 1,16–1,12 (м, 1H), 0,92 (дд, J = 8,3, 4,5 Гц, 1H), 0,75–0,66 (м, 2H), 0,54–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 568,2

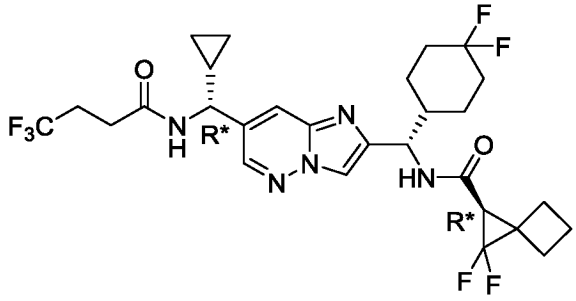
Пример 368

(*S**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2,2-дифторспиро[2,3]гексан-1-карбоксамид



Пример 369

(*R**)-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2,2-дифторспиро[2,3]гексан-1-карбоксамид

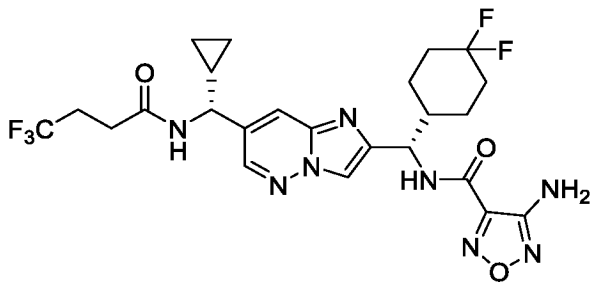


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 4 с использованием 2,2-дифторспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты вместо 2-((2,2-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak® AD-H, 20 : 80 MeOH / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял

собой пример 368, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 369. Пример 368: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 5,09 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,33–4,22 (м, 1H), 2,61–2,40 (м, 5H), 2,37–2,24 (м, 4H), 2,17–1,95 (м, 5H), 1,90–1,68 (м, 3H), 1,68–1,58 (м, 1H), 1,52–1,31 (м, 2H), 1,31–1,21 (м, 1H), 0,74–0,66 (м, 2H), 0,53–0,47 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 604,2 Пример 369: ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,35–4,19 (м, 1H), 2,61–2,45 (м, 4H), 2,44–2,35 (м, 1H), 2,33–2,19 (м, 4H), 2,15–1,95 (м, 5H), 1,90–1,81 (м, 1H), 1,81–1,65 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,49–1,30 (м, 2H), 1,30–1,21 (м, 1H), 0,76–0,64 (м, 2H), 0,55–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 604,2

Пример 370

4-амино-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

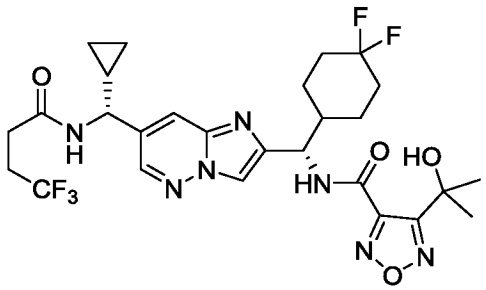


В колбу с круглым дном загружали (*E*)-2-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-*N*-гидрокси-2-оксоацетимидол цианид (290 мг, 0,53 ммоль, промежуточное соединение 323) и THF (2,1 мл). Добавляли 50% водный гидроксиламин (42 мкл, 0,69 ммоль) и смесь нагревали при 35 °C до полного расходования исходного материала. В это время реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и порциями добавляли CDI (130 мг, 0,80 ммоль) в виде твердого вещества. После полного расходования ранее образованного промежуточного соединения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали непосредственно с помощью препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep OBD, 5 мкм C18, 10–100% ацетонитрил/воды (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,13

(т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,09–1,83 (м, 3H), 1,83–1,67 (м, 2H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,29–1,14 (м, 2H), 0,61–0,44 (м, 3H), 0,40–0,30 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z: $[M+H]^+$ получено 571,2.

Пример 371

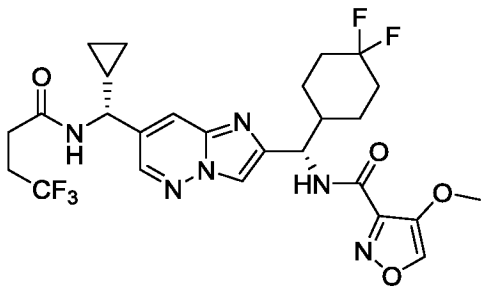
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 359 с использованием 6,6-диметил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она (промежуточное соединение 350) вместо 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,64 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02–7,82 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,23 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,57–2,51 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 2H), 2,26–2,11 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,89–1,61 (м, 4H), 1,60–1,48 (м, 7H), 1,48–1,26 (м, 2H), 1,26–1,14 (м, 1H), 0,63–0,46 (м, 3H), 0,42–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,3.

Пример 372

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метоксоизоксазол-3-карбоксамид

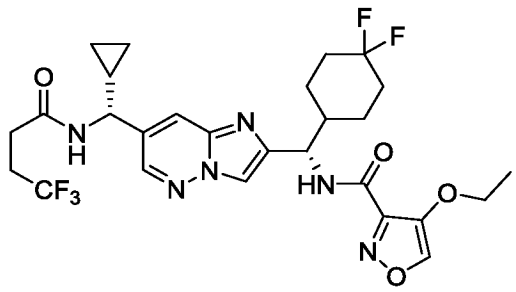


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-метоксиизоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное

соединение 307) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97–7,93 (м, 1H), 5,16 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,55–2,52 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,17–2,07 (м, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,89–1,67 (м, 2H), 1,67–1,54 (м, 1H), 1,41–1,30 (м, 1H), 1,31–1,23 (м, 1H), 1,23–1,18 (м, 1H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 585,2.

Пример 373

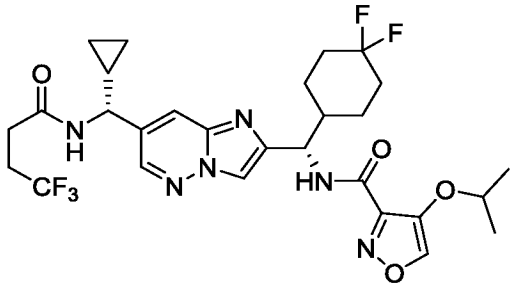
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-этоксиизоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-этоксиизоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 308) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,76 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,01–7,85 (м, 1H), 5,18 (дд, J = 8,9, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,02 (квд, J = 7,0, 2,4 Гц, 2H), 2,51 (с, 1H), 2,49–2,42 (м, 3H), 2,16–2,07 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 1H), 1,87–1,78 (м, 2H), 1,78–1,68 (м, 2H), 1,67–1,58 (м, 1H), 1,42–1,35 (м, 1H), 1,33 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,25–1,14 (м, 1H), 0,62–0,55 (м, 1H), 0,55–0,47 (м, 2H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 598,6.

Пример 374

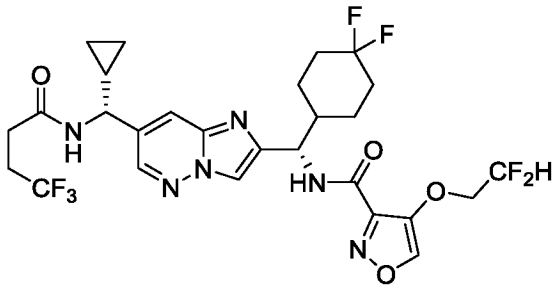
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропоксиизоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-изопропоксиизоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 309) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (с, 1H), 8,72 (дд, J = 8,3, 5,5 Гц, 2H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 0,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 2,1, 0,8 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 4,35–4,25 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,17–2,06 (м, 1H), 2,05–1,93 (м, 2H), 1,85–1,78 (м, 2H), 1,78–1,70 (м, 1H), 1,64 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 1,42–1,32 (м, 1H), 1,30 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,27 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,26–1,11 (м, 2H), 0,61–0,47 (м, 3H), 0,38 (дкв, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 613,3.

Пример 375

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-3-карбоксамид

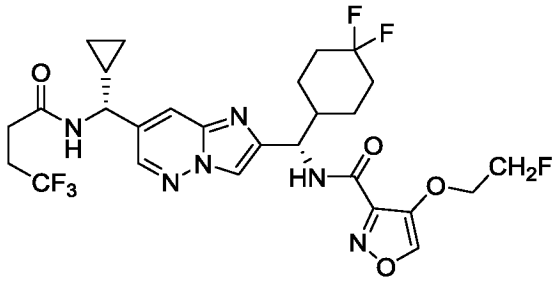


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 311) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (с, 1H), 8,90 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,72

(д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,94 (дт, J = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 6,36 (тт, J = 54,2, 3,5 Гц, 1H), 5,20–5,11 (м, 1H), 4,41–4,26 (м, 3H), 2,51 (с, 1H), 2,49–2,39 (м, 3H), 2,23–2,08 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,85 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,82–1,69 (м, 2H), 1,61 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 1,45–1,31 (м, 1H), 1,31–1,23 (м, 1H), 1,20 (ткв, J = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,38 (дкв, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 635,2.

Пример 376

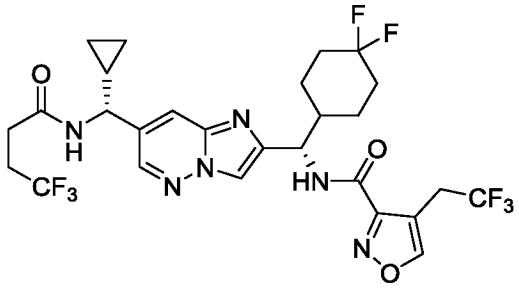
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-фторэтокси)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-(2-фторэтокси)изоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 310) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,85 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 5,21–5,14 (м, 1H), 4,79–4,74 (м, 1H), 4,74–4,65 (м, 1H), 4,30 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28–4,25 (м, 1H), 4,24–4,21 (м, 1H), 2,55–2,52 (м, 1H), 2,49–2,46 (м, 3H), 2,17–2,09 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,89–1,81 (м, 1H), 1,81–1,70 (м, 2H), 1,67–1,61 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,33–1,24 (м, 1H), 1,24–1,15 (м, 1H), 0,62–0,47 (м, 3H), 0,38 (дкв, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 617,2.

Пример 377

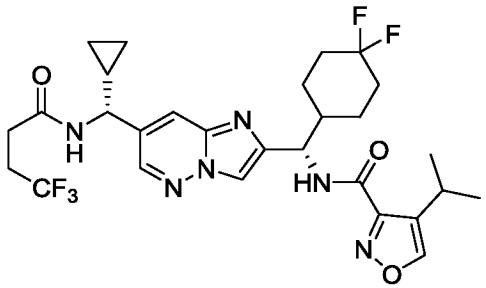
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 317) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (с, 1H), 9,14 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (дт, J = 1,8, 0,8 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,82–3,71 (м, 2H), 2,48–2,42 (м, 4H), 2,23–2,10 (м, 1H), 2,08–1,91 (м, 2H), 1,89–1,67 (м, 3H), 1,60 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 1,44–1,30 (м, 1H), 1,30–1,13 (м, 2H), 0,62–0,43 (м, 3H), 0,41–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 637,2.

Пример 378

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропилизоксазол-3-карбоксамид

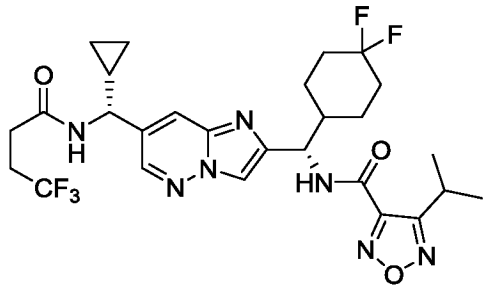


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-изопропилизоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 318) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 0,9 Гц,

1H), 8,65 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,11 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,42–2,36 (м, 4H), 2,13–2,03 (м, 1H), 1,99–1,85 (м, 2H), 1,84–1,62 (м, 3H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,43–1,32 (м, 1H), 1,31–1,17 (м, 1H), 1,16 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,56–0,39 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 597,3.

Пример 379

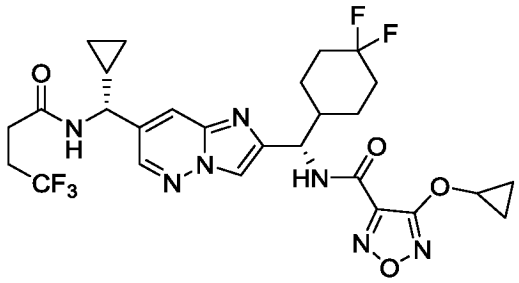
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Триметилфосфит (0,85 мл, 7,2 ммоль) добавляли к раствору 4-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамоил)-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (220 мг, 0,36 ммоль, промежуточное соединение 360) в толуоле (1,8 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение ночи, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили 1 М водным раствором HCl (20 мл). Двухфазную смесь отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc (10% MeOH) / гексаны) давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97–7,85 (м, 1H), 5,18 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,37–3,31 (м, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 3H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,91–1,69 (м, 3H), 1,62 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,33–1,24 (м, 7H), 1,23–1,16 (м, 1H), 0,62–0,55 (м, 1H), 0,55–0,47 (м, 2H), 0,41–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 598,3.

Пример 380

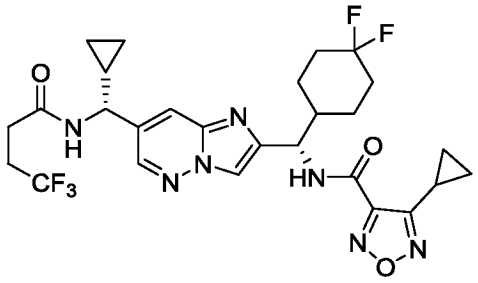
4-циклопропокси-*N*-((*S*)-(7-((*R*-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием циклопропанола вместо 2,2,2-трифторэтанола и 4-хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 324) вместо 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,20 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,24–8,13 (м, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 5,21–5,12 (м, 1H), 4,44–4,38 (м, 1H), 4,38–4,34 (м, 1H), 4,33–4,26 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 3H), 2,18–2,10 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,88–1,67 (м, 3H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,40 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,38–1,13 (м, 3H), 0,91–0,80 (м, 3H), 0,63–0,55 (м, 1H), 0,55–0,46 (м, 2H), 0,44–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 612,2.

Пример 381

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

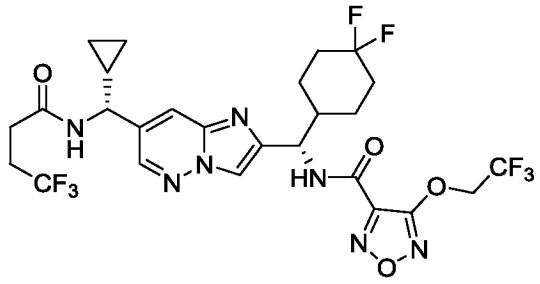


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 379 с использованием 3-циклопропил-4-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-

трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксида (промежуточное соединение 361) вместо 4-(((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)карбамоил)-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05–7,73 (м, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 9,0, 7,7 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 3H), 2,33–2,24 (м, 1H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,94–1,69 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,46–1,25 (м, 2H), 1,24–1,16 (м, 1H), 1,15–1,09 (м, 2H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,62–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 596,2.

Пример 382

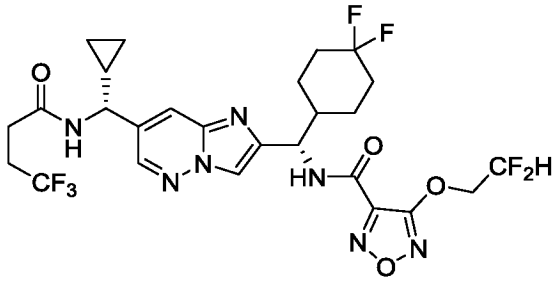
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием 4-хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 324) вместо 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03–7,87 (м, 1H), 5,20–5,09 (м, 3H), 4,29 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 2,48–2,44 (м, 4H), 2,21–2,11 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,90–1,68 (м, 3H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,42–1,26 (м, 2H), 1,26–1,16 (м, 1H), 0,61–0,55 (м, 1H), 0,55–0,45 (м, 2H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 654,2.

Пример 383

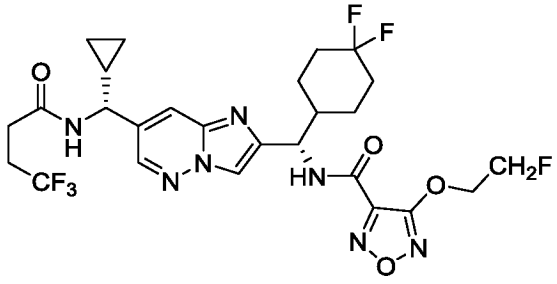
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием 2,2-дифторэтанола вместо 2,2,2-трифторэтанола и 4-хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 324) вместо 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00–7,84 (м, 1H), 6,43 (тт, J = 53,6, 3,1 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 9,0, 7,8 Гц, 1H), 4,77–4,63 (м, 2H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,48–2,40 (м, 3H), 2,22–2,09 (м, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,43–1,25 (м, 2H), 1,25–1,16 (м, 1H), 0,64–0,55 (м, 1H), 0,55–0,47 (м, 2H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 635,5.

Пример 384

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-фторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

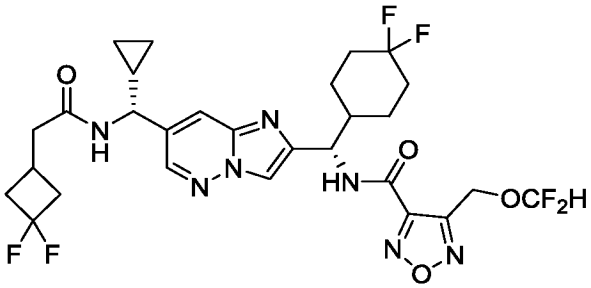


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 325 с использованием 2-фторэтанола вместо 2,2,2-трифторэтанола и 4-

хлор-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил) метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 324) вместо 4-хлор-*N*-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,28 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02–7,87 (м, 1H), 5,21–5,12 (м, 1H), 4,87–4,71 (м, 2H), 4,69–4,55 (м, 2H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 3H), 2,21–2,09 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,91–1,69 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,44–1,26 (м, 2H), 1,25–1,15 (м, 1H), 0,64–0,55 (м, 1H), 0,55–0,47 (м, 2H), 0,42–0,30 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 618,2.

Пример 385

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((дифторметокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

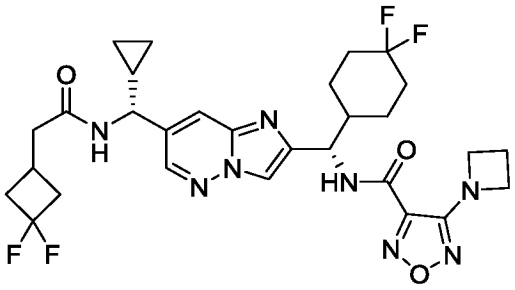


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-((дифторметокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 347) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты и *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,83 (т, *J* = 74,5 Гц, 1H), 5,36–5,25 (м, 2H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,84–2,55 (м, 2H), 2,45–2,35 (м, 3H), 2,35–2,23 (м, 1H), 2,23–2,14 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 2H), 1,94–

1,85 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,67–1,50 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H), 1,32–1,10 (м, 3H), 0,62–0,42 (м, 3H), 0,40–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 644,3.

Пример 386

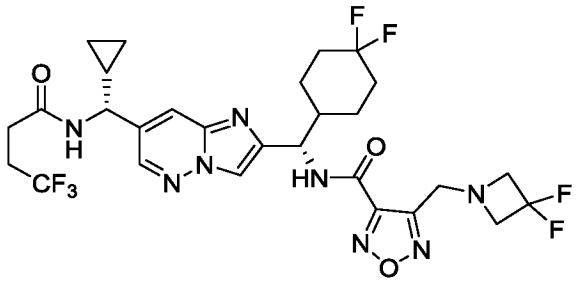
4-(азетидин-1-ил)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-(азетидин-1-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 333) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты и *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,37 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 5,14 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,42–2,35 (м, 3H), 2,35–2,22 (м, 4H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,64–1,52 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,31–1,14 (м, 2H), 0,65–0,41 (м, 3H), 0,42–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 619,2.

Пример 387

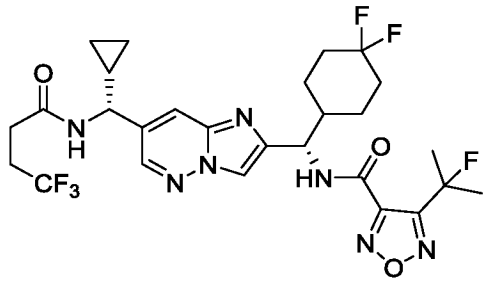
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Триэтиламин (0,03 мл, 0,22 ммоль) и мезилхлорид (6,4 µл, 82 µмоль) последовательно добавляли к раствору *N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(гидроксиметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (32 мг, 55 µмоль, промежуточное соединение 57) в DCM (0,55 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин с последующим добавлением 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (14 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, разводили DMF (1,5 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep C18, 5 м, 50 x 100 мм, 10–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,85 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 5,20 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,19–4,08 (м, 2H), 3,77 (тд, *J* = 12,5, 3,7 Гц, 4H), 2,48–2,41 (м, 4H), 2,23–2,10 (м, 1H), 2,10–1,87 (м, 3H), 1,86–1,68 (м, 2H), 1,68–1,56 (м, 1H), 1,45–1,27 (м, 2H), 1,27–1,15 (м, 1H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 661,2.

Пример 388

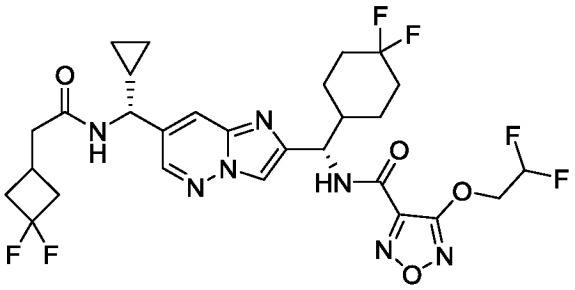
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



DAST (16 μл, 0,12 ммоль) по каплям добавляли к раствору *N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (50 мг, 82 μмоль, пример 371) в DCM (4,1 мл) при –78 °C. После полного добавления DAST реакционную смесь нагревали до 0 °C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, 50 x 100 мм, 10–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH)) с последующей СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: Whelk O1 SS 5 μм 21 x 250 мм подвижная фаза: 25% MeOH (с 0,2% *i*-$PrNH_2$) / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,24–5,17 (м, 1H), 4,30 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,43 (м, 4H), 2,24–2,10 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,89–1,68 (м, 8H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,46–1,28 (м, 2H), 1,26–1,13 (м, 2H), 0,67–0,45 (м, 3H), 0,43–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 616,3.

Пример 389

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

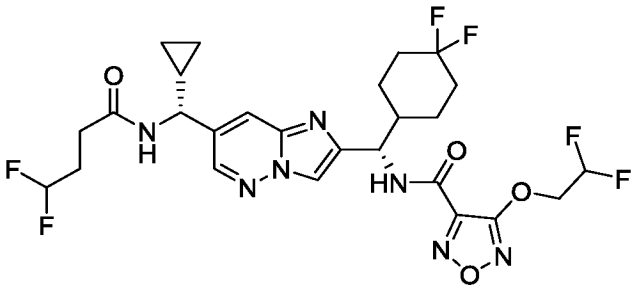


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида (промежуточное соединение 362) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,03–7,80 (м, 1H), 6,43 (тт, J = 53,6, 3,1 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83–4,59 (м, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,43–2,22 (м, 5H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,85 (т, J = 15,1 Гц, 2H), 1,79–1,68 (м, 1H), 1,66–1,54 (м, 1H), 1,47–1,10 (м, 3H), 0,65–0,42 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H).

МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 644,3.

Пример 390

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4-дифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

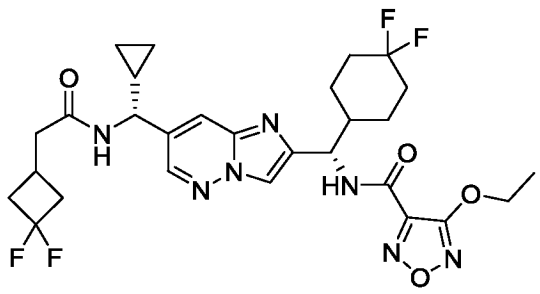


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием 4,4-дифторбутановой кислоты вместо 4,4,4-трифторбутановой кислоты, и 4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида (промежуточное

соединение 362) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,43 (тт, J = 53,7, 3,1 Гц, 1H), 6,07 (тт, J = 56,9, 4,3 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83–4,57 (м, 2H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,40–2,24 (м, 2H), 2,21–1,93 (м, 5H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,67–1,54 (м, 1H), 1,46–1,10 (м, 3H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,44–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 618,2.

Пример 391

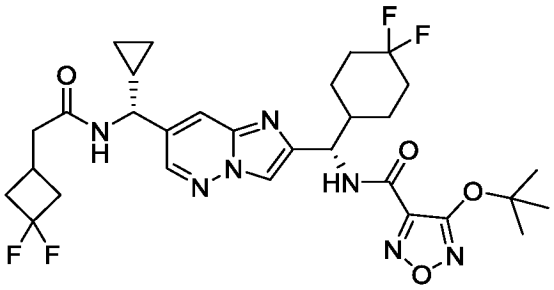
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием 4-этокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида (промежуточное соединение 341) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,21 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,96–7,90 (м, 1H), 5,17 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,52–4,34 (м, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,75–2,55 (м, 2H), 2,44–2,21 (м, 5H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,08–1,92 (м, 2H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,40 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38–1,16 (м, 3H), 0,64–0,43 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 608,3.

Пример 392

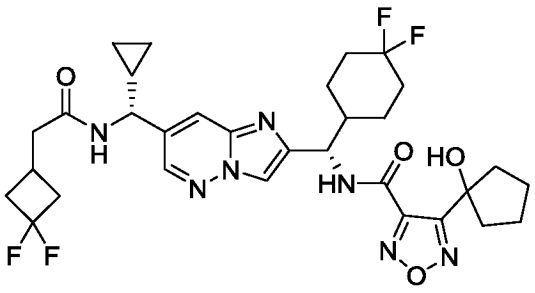
4-(*трет*-бутокси)-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием 4-(*трет*-бутокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида (промежуточное соединение 337) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбонилхлорида для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,11 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,35–5,02 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,82–2,55 (м, 2H), 2,44–2,20 (м, 4H), 2,19–2,09 (м, 1H), 2,07–1,91 (м, 2H), 1,90–1,68 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,44–1,27 (м, 2H), 1,27–1,14 (м, 2H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,41–0,29 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 636,3.

Пример 393

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(1-гидроксициклопентил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

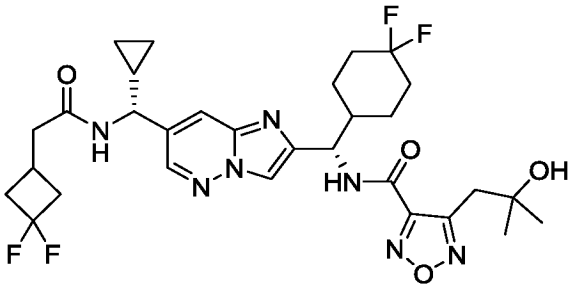


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 359 с использованием 6'*H*-спиро[циклопентан-1,4'-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол]-6'-она (промежуточное соединение 365) вместо 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она для получения указанного в заголовке соединения в виде

твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,66 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94–7,87 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,30–5,14 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,77–2,57 (м, 2H), 2,42–2,15 (м, 6H), 2,11–1,93 (м, 6H), 1,91–1,57 (м, 8H), 1,51–1,26 (м, 2H), 1,26–1,15 (м, 1H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 648,2.

Пример 394

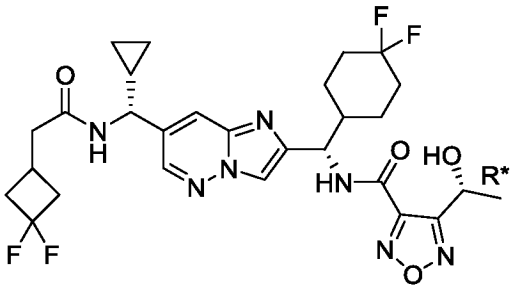
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 499 с использованием 6,6-диметил-6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*c*][1,2,5]-оксадиазол-4-она (промежуточное соединение 358) вместо 6,6-диметилфуро[3,4-*c*][1,2,5]-оксадиазол-4(6*H*)-она для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (с, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,04 (с, 2H), 2,77–2,56 (м, 2H), 2,42–2,21 (м, 4H), 2,21–1,94 (м, 3H), 1,91–1,57 (м, 5H), 1,47–1,17 (м, 3H), 1,12 (д, J = 1,9 Гц, 6H), 0,63–0,43 (м, 3H), 0,34–0,25 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 636,2.

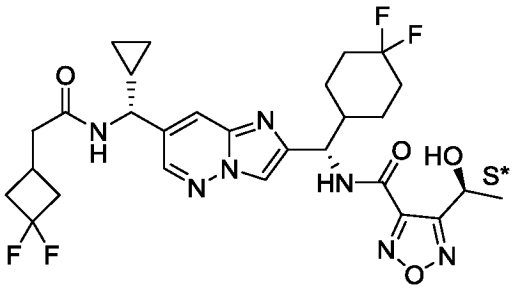
Пример 395

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((*R**)-1-гидроксиэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 396

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((*S**)-1-гидроксиэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

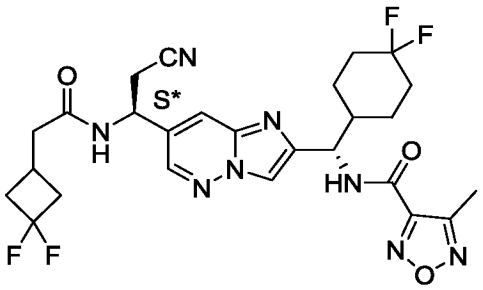


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 359 с использованием 6-метил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она (промежуточное соединение 353) вместо 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она для получения указанных в заголовке соединений. Диастереомеры разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: Chiralpak IH 5 μм, 250 x 21 мм, подвижная фаза: 20% MeOH с 0,2% TEA, 80% CO_2). Первый элюирующийся диастереомер представлял собой пример 395, а второй элюирующийся диастереомер представлял собой пример 396. Пример 395: 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,55 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,03 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,25–5,13 (м, 2H), 4,28 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,50–2,49 (м, 2H), 2,44–2,35 (м, 3H), 2,36–2,25 (м, 2H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 1H), 1,90–1,70 (м, 1H), 1,67–1,59 (м, 1H), 1,49 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,46–1,25 (м, 1H), 1,25–1,14 (м, 2H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР)

(m/z): $[M+H]^+$ получено 608,5. Пример 396: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,25–5,06 (м, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,29–3,26 (м, 3H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,42–2,23 (м, 5H), 2,22–2,12 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 1H), 1,90–1,68 (м, 2H), 1,68–1,57 (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45–1,07 (м, 2H), 0,60–0,42 (м, 3H), 0,40–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 608,5.

Пример 397

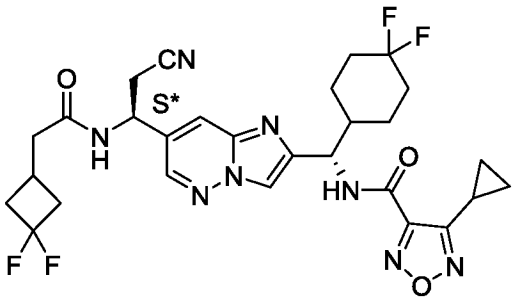
N-((*S*)-(7-((*S**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 369) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08–8,00 (м, 1H), 5,34–5,28 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 3,16 (дд, J = 16,9, 5,7 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,75–2,58 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,45–2,40 (м, 3H), 2,36–2,25 (м, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 2H), 1,63–1,56 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,31–1,19 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 577,3.

Пример 398

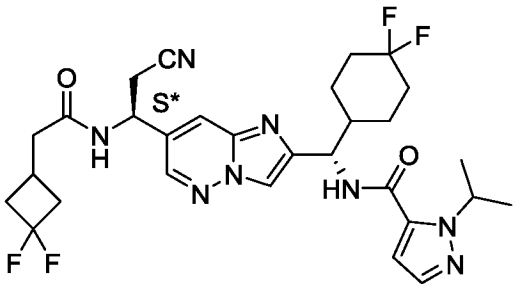
N-((*S*)-(7-((*S**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 369) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (т, J = 0,6 Гц, 1H), 8,08–8,03 (м, 1H), 5,34–5,28 (м, 1H), 5,20 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 3,16 (дд, J = 16,9, 5,7 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,73–2,60 (м, 2H), 2,46–2,38 (м, 3H), 2,36–2,25 (м, 3H), 2,22–2,14 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,84–1,71 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,46–1,34 (м, 1H), 1,33–1,18 (м, 1H), 1,15–1,07 (м, 2H), 1,00–0,93 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,3.

Пример 399

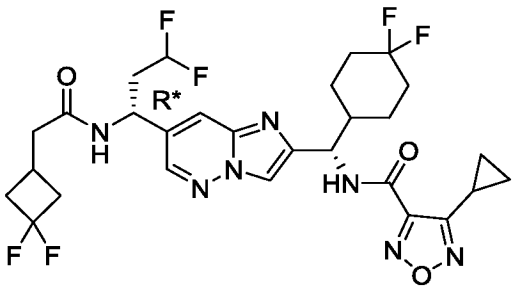
N-((*S*)-(7-((*S**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 369) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,73 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40–5,27 (м, 2H), 5,16 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,20–3,05 (м, 2H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,47–2,38 (м, 3H), 2,37–2,24 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,91–1,68 (м, 3H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,44–1,20 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,4.

Пример 400

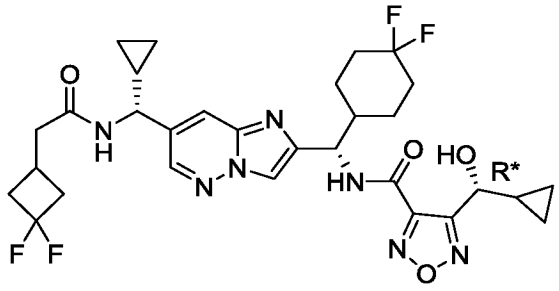
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-3,3-дифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-3,3-дифторпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 375) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,98–7,93 (м, 1H), 6,13 (тт, J = 56,0, 4,6 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 5,11 (кв, J = 7,6 Гц, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,47–2,33 (м, 5H), 2,33–2,22 (м, 3H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,94–1,69 (м, 3H), 1,65–1,58 (м, 1H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,33–1,21 (м, 1H), 1,15–1,07 (м, 2H), 0,97–0,93 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 628,2.

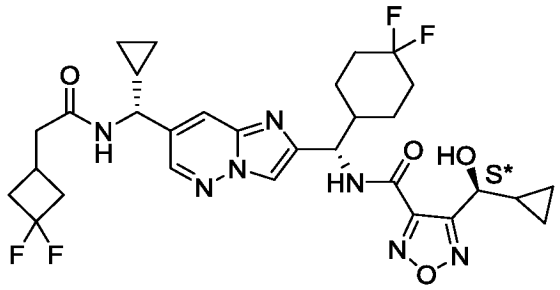
Пример 401

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((*R**)-циклопропил(гидрокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 402

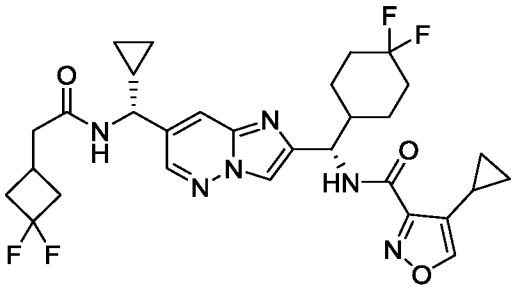
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((*S**)-циклопропил(гидрокси)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 359 с использованием 6-циклопропил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она (промежуточное соединение 356) вместо 4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. Диастереомеры дважды разделяли с помощью СФХ с хиральной неподвижной фазой (неподвижная фаза: Chiralpak IH, 5 μм, 250 x 21 мм, подвижная фаза: 15% MeOH, 85% CO_2). Первый элюирующийся диастереомер представлял собой пример 401, а второй элюирующийся диастереомер представлял собой пример 402. Пример 401. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,58 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00–7,88 (м, 1H), 6,10 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,22–5,15 (м, 1H), 4,43–4,36 (м, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,75–2,52 (м, 2H), 2,45–2,35 (м, 3H), 2,36–2,23 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H), 1,90–1,69 (м, 3H), 1,69–1,60 (м, 1H), 1,46–1,25 (м, 3H), 1,25–1,17 (м, 1H), 0,63–0,34 (м, 7H), 0,31–0,23 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 634,3. Пример 402. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,61 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,05 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,44–4,37 (м, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,44–2,36 (м, 3H), 2,36–2,23 (м, 2H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,91–1,69 (м, 3H), 1,69–1,57 (м, 1H), 1,45–1,25 (м, 3H), 1,25–1,13 (м, 1H), 0,64–0,22 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 634,2.

Пример 403

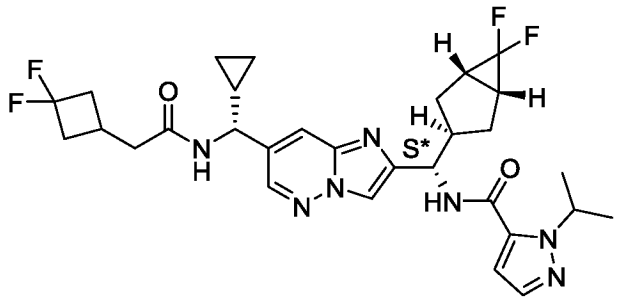
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-циклопропилизоксазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 314) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты и *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,74–2,56 (м, 2H), 2,45–2,21 (м, 5H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,93–1,67 (м, 4H), 1,67–1,54 (м, 1H), 1,45–1,16 (м, 3H), 0,92–0,78 (м, 2H), 0,64–0,32 (м, 6H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,3.

Пример 404

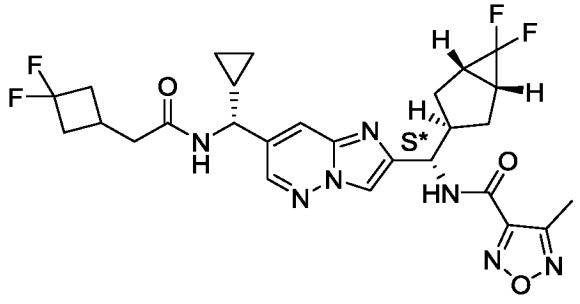
N-((*S**)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S**)-амино((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 386) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,38 (гепт, J = 6,6 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,77–2,56 (м, 3H), 2,43–2,22 (м, 5H), 2,17–2,02 (м, 3H), 1,99–1,77 (м, 3H), 1,36 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,32 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,26–1,14 (м, 1H), 0,64–0,31 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 602,3.

Пример 405

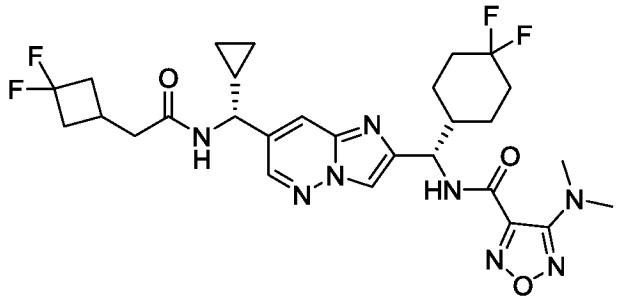
N-((*S**)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 493 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S**)-амино((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 386) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,52 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,77–2,56 (м, 3H), 2,47–2,22 (м, 8H), 2,19–2,04 (м, 3H), 2,00–1,91 (м, 1H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,29–1,15 (м, 1H), 0,62–0,31 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 576,3.

Пример 406

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(диэтиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

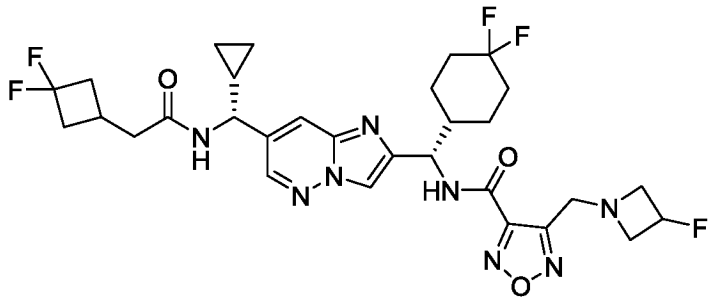


К смеси 4-(диметиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 389) и HATU (91 мг, 0,24 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA. (140 мкл, 0,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (75 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 171) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили DCM (10 мл), промывали водой (15 мл), а затем солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–2% MeOH / DCM) с последующей препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX, 150 x 30 мм, 5 μм, 45–75% ACN / вода (0,05% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H),

8,69 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,18 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,87 (с, 6H), 2,73–2,58 (м, 2H), 2,43–2,25 (м, 5H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,89–1,69 (м, 3H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,43–1,19 (м, 3H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 607,2.

Пример 407

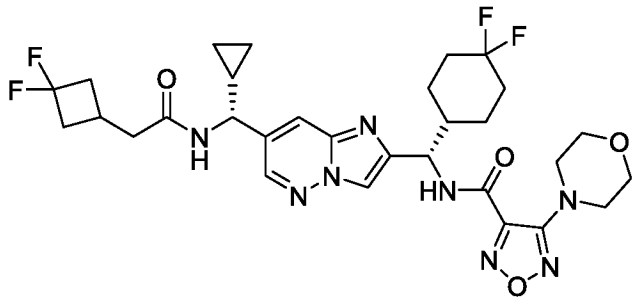
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К смеси 4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (23 мг, 0,11 ммоль, промежуточное соединение 393), HATU (34 мг, 0,09 ммоль), DIPEA (39 мкл, 0,22 ммоль) и DMF (1,5 мл) добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (35 мг, 0,08 ммоль, промежуточное соединение 171). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150 x 30 мм, 5 мкм, 48–78% ACN / вода (0,05% NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,37–5,10 (м, 2H), 4,29–4,24 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,70–2,60 (м, 2H), 2,40–2,39 (м, 2H), 2,34–2,27 (м, 2H), 2,20–2,14 (м, 1H), 2,03–1,97 (м, 2H), 1,92–1,75 (м, 3H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,38–1,29 (м, 2H), 1,24–1,20 (м, 2H), 0,59–0,46 (м, 3H), 0,39–0,35 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 651,3.

Пример 408

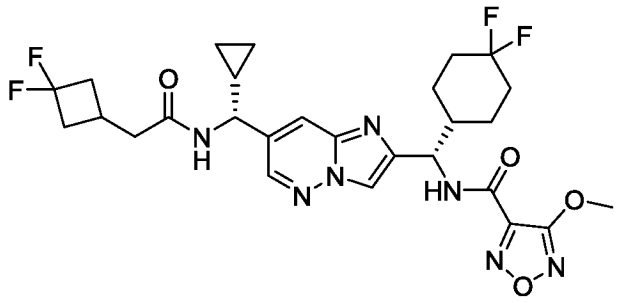
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



DIPEA (0,09 мл, 0,51 ммоль) добавляли к смеси 4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (31 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 396) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (245 мг, 0,38 ммоль, 50% в THF) в DCM (1 мл), и полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение 30 мин. Затем добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (60 мг, 0,13 ммоль, промежуточное соединение 171) и смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи. После этого смесь распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл) и водный раствор дополнительно экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,64 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,13 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,64–3,55 (м, 4H), 3,24–3,17 (м, 4H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,42–2,38 (м, 2H), 2,36–2,22 (м, 2H), 2,20–2,10 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,92–1,68 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,44–1,13 (м, 4H), 0,64–0,44 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 649,3.

Пример 409

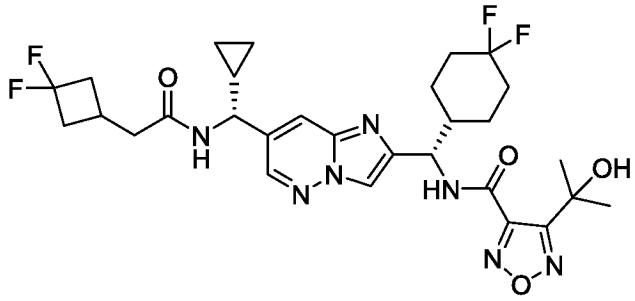
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 408 с использованием 4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 399) вместо 4-морфолино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–2% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,44–2,23 (м, 5H), 2,21–2,10 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,90–1,68 (м, 3H), 1,64–1,56 (м, 1H), 1,44–1,16 (м, 3H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,41–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 594,2.

Пример 410

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

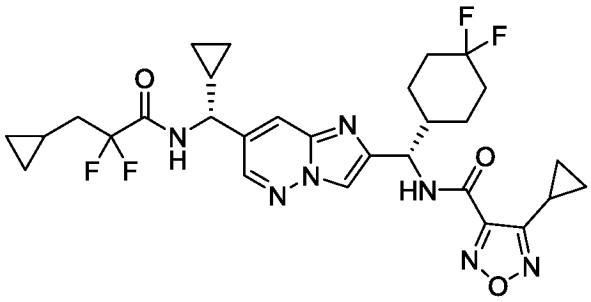


К смеси 6,6-диметил-4*H*,6*H*-фуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4-она (30 мг, 0,19 ммоль, промежуточное соединение 350) и TBD (8,1 мг, 0,06 ммоль) в THF (2 мл) добавляли *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-

ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (109 мг, 0,23 ммоль, промежуточное соединение 171) и полученную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX, 150 x 30 мм, 5 мкм, 42–72% ACN / вода (0,05% NH_4OH)). Чистый материал суспендировали в воде (10 мл), замораживали в смеси сухой лед/EtOH и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,74–9,62 (м, 1H), 8,62 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,27 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 2,73–2,56 (м, 2H), 2,44–2,12 (м, 6H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,89–1,62 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,48–1,28 (м, 2H), 1,25–1,15 (м, 1H), 0,62–0,44 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,2.

Пример 411

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

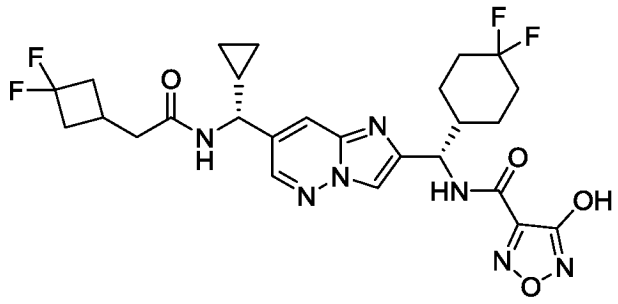


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 322 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамида (промежуточное соединение 401) вместо *N*-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксипропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида гидрохлорида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% EtOAc / петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150 x 30 мм, 5 μм, 50–80% ACN / вода (0,05% водный NH_3 + 10 мМ NH_4HCO_3)) с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,55–9,47 (м, 2H), 8,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,25–5,14 (м, 1H), 4,32–4,20 (м, 1H), 2,32–2,24 (м, 1H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,05–1,71 (м, 7H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,51–1,36 (м, 2H), 1,30–1,23 (м, 1H), 1,15–1,09 (м, 1H), 1,15–1,09 (м, 1H), 0,99–0,94 (м, 2H), 0,70–0,50 (м, 4H), 0,46–0,37 (м, 2H), 0,36–0,29 (м, 1H), 0,14–0,02 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 604,2

Пример 412

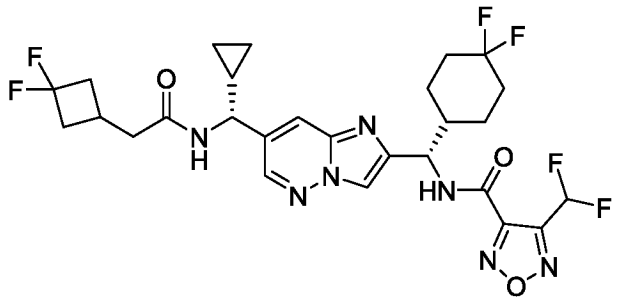
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Смесь *N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-нитро-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,08 ммоль, промежуточное соединение 405), NaOH (5 мг, 0,12 ммоль) и THF / H_2O (2 : 1, 6 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 ч. После этого смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150 x 30 мм, 5 μм, 20–50% ACN / вода (0,05% 25% водного NH_3 + 10 мМ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,73–2,59 (м, 1H), 2,44–2,35 (м, 4H), 2,34–2,25 (м, 2H), 2,18–2,10 (м, 1H), 2,05–1,96 (м, 2H), 1,87–1,72 (м, 3H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,43–1,24 (м, 4H), 0,65–0,51 (м, 2H), 0,51–0,41 (м, 1H), 0,41–0,29 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 580,2.

Пример 413

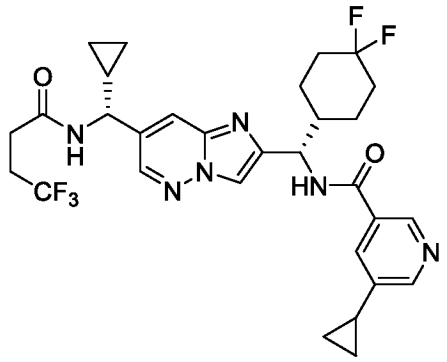
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



К раствору *N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-формил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (140 мг, 0,24 ммоль, промежуточное соединение 407) в безводном DCM (2 мл) при 0 °C добавляли DAST (0,06 мл, 0,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревая при этом до комнатной температуры. По истечении этого времени смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 30 мл). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX C18, 75 x 30 мм, 3 μм, 50–80% ACN / вода (0,05% водный NH_4OH + 10 мМ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,72 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,33 (м, 1H), 5,21–5,08 (м, 1H), 4,30–4,19 (м, 1H), 2,67–2,57 (м, 2H), 2,40–2,38 (м, 2H), 2,35–2,18 (м, 3H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,93–1,86 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 2H), 1,65–1,54 (м, 1H), 1,45–1,26 (м, 2H), 1,26–1,14 (м, 2H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,40–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,2.

Пример 414

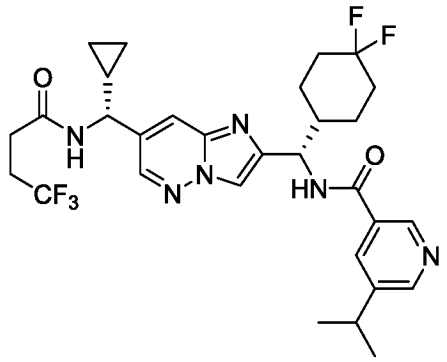
5-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 5-циклопропилникотиновой кислоты вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 21,5, 2,1 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,05–7,91 (м, 2H), 5,31–5,10 (м, 1H), 4,39–4,26 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,13–1,55 (м, 8H), 1,45–1,17 (м, 2H), 1,10–1,03 (м, 2H), 0,88 (дт, J = 6,8, 4,5 Гц, 2H), 0,65–0,33 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено, 605,2.

Пример 415

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропилникотинамид

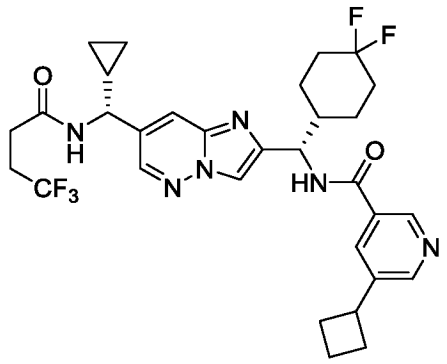


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 5-изопропилникотиновой кислоты вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,80–8,68

(м, 2H), 8,57 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,34–8,24 (м, 2H), 8,05–7,92 (м, 1H), 5,30–5,20 (м, 1H), 4,37–4,26 (м, 1H), 3,16–3,00 (м, 1H), 2,50–2,43 (м, 6H), 2,31–2,17 (м, 1H), 2,11–1,90 (м, 2H), 1,88–1,71 (м, 2H), 1,71–1,59 (м, 1H), 1,48–1,35 (м, 1H), 1,35–1,14 (м, 7H), 0,64–0,46 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено, 607,3.

Пример 416

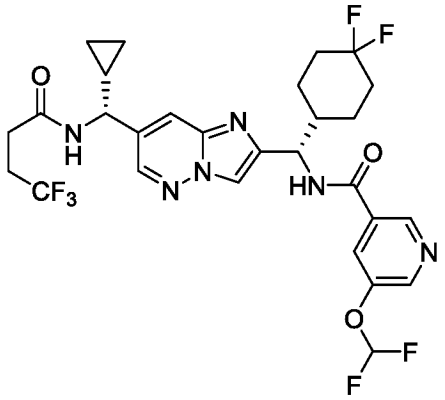
5-циклобутил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 5-циклобутилникотиновой кислоты вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,92 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,25–5,16 (м, 1H), 4,33–4,25 (м, 1H), 3,71–3,55 (м, 1H), 2,51–2,42 (м, 6H), 2,41–2,29 (м, 2H), 2,31–2,12 (м, 3H), 2,12–1,57 (м, 6H), 1,45–1,16 (м, 3H), 0,64–0,32 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено, 619,3.

Пример 417

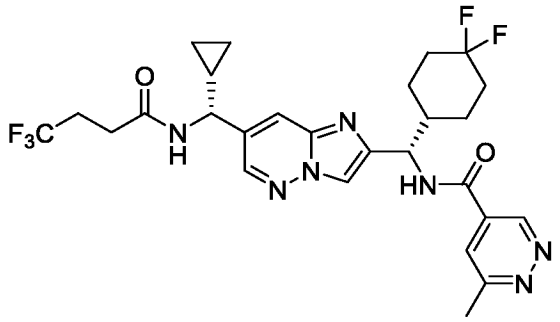
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(дифторметокси)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 48 с использованием 5-(дифторметокси)никотиновой кислоты вместо 1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,95 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,78 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,64 (дд, *J* = 13,6, 2,4 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,11–8,05 (м, 1H), 8,02 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,54–7,21 (м, 1H), 5,26–5,17 (м, 1H), 4,34–4,23 (м, 1H), 2,50–2,42 (м, 3H), 2,28–2,14 (м, 1H), 2,13–1,61 (м, 7H), 1,46–1,14 (м, 3H), 0,66–0,33 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено, 631,2.

Пример 418

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метилпиридазин-4-карбоксамид

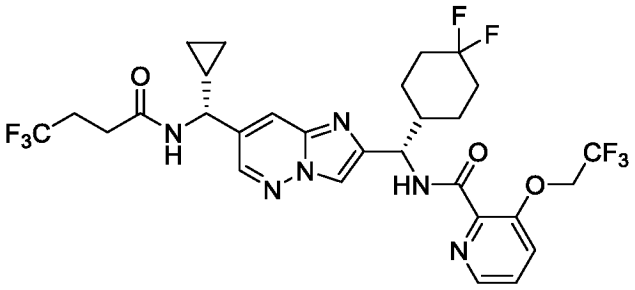


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 6-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,36 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,55–2,57 (м, 2H),

2,47–2,49 (м, 2H), 2,24–2,27 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,66–1,69 (м, 1H), 1,49–1,52 (м, 1H), 1,39–1,42 (м, 1H), 1,25–1,28 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 580,2.

Пример 419

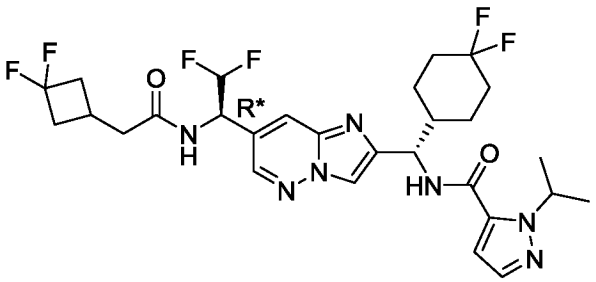
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86–7,87 (м, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,51–7,54 (м, 1H), 5,31 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,67–4,69 (м, 2H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,05–2,07 (м, 1H), 1,99–2,01 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,68–1,69 (м, 1H), 1,53–1,55 (м, 1H), 1,46–1,48 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 663,2.

Пример 420

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

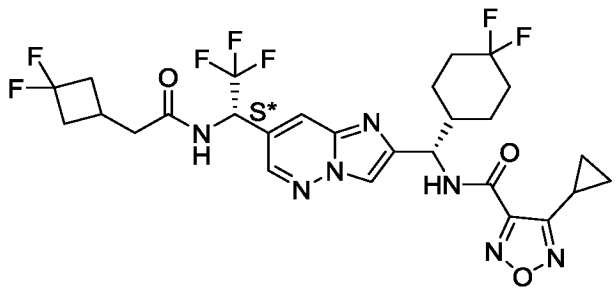


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 526) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (второй элюирующийся изомер) в виде белого порошка. МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,2.

Пример 421

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

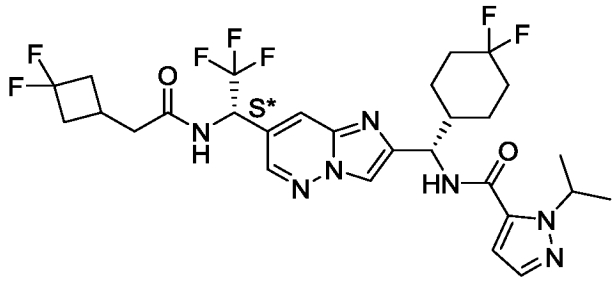


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 530) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 45–80% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Объединенные фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,52 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 9,27 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,24–5,18 (м, 1H), 2,73–2,59 (м, 2H), 2,57–2,51 (м, 2H), 2,46–2,39 (м, 1H), 2,37–2,23 (м, 3H), 2,22–2,14 (м, 1H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,90 (м,

1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,34–1,23 (м, 1H), 1,15–1,07 (м, 2H), 0,99–0,92 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 632,2.

Пример 422

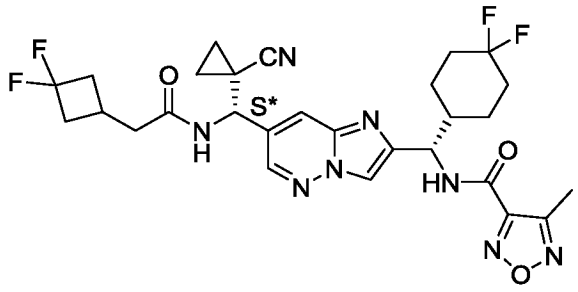
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 530) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 μм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 5,23–5,17 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 2H), 2,57–2,51 (м, 2H), 2,46–2,38 (м, 1H), 2,37–2,24 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,06–1,93 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,43–1,37 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,32 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,30–1,20 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 632,3.

Пример 423

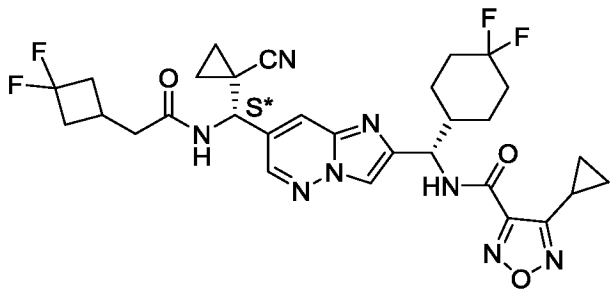
N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 540) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (м, 1H), 5,22–5,16 (м, 1H), 4,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,47 (м, 7H), 2,20 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,86–1,70 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,45–1,18 (м, 5H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,2.

Пример 424

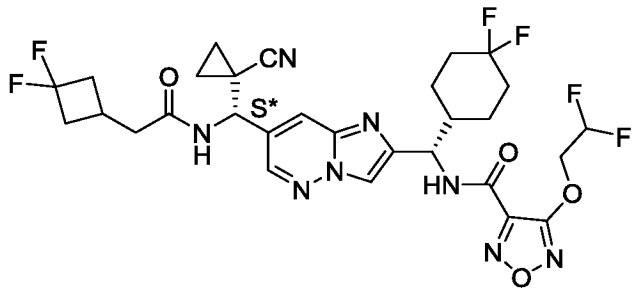
N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 540) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH C18, 5 мкм, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 2,1, 1,1 Гц, 1H), 5,24–5,19 (м, 1H), 4,84–4,78 (м, 1H), 2,74–2,61 (м, 2H), 2,46–2,25 (м, 5H), 2,20 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,86–1,71 (м, 2H), 1,64 (мз, 1H), 1,52–1,46 (м, 1H), 1,43–1,25 (м, 4H), 1,21 (м, 1H), 1,15–1,09 (м, 2H), 0,96 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,3.

Пример 425

N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

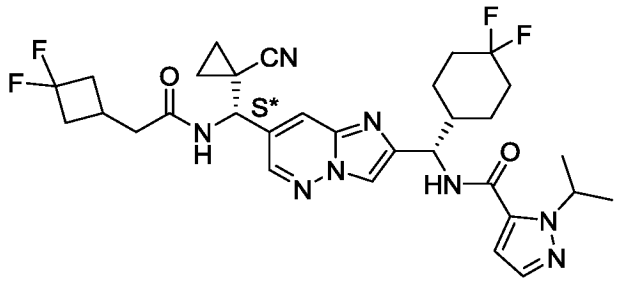


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 540) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 330) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-

карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,37 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14–8,13 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 5,21–5,17 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,75–4,66 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,47–2,26 (м, 4H, замаскированный пиком DMSO), 2,16 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,93–1,70 (м, 3H), 1,64 (м, 1H), 1,52–1,44 (м, 1H), 1,44–1,25 (м, 4H), 1,21 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 669,2.

Пример 426

N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид

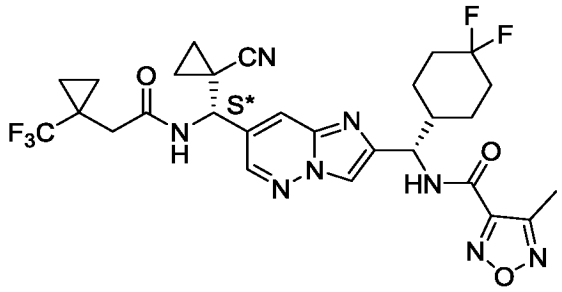


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 540) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 15–55% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (м, 1H), 5,23–5,21 (м, 1H), 4,82 (дд, J = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 2,73–2,60 (м, 2H), 2,46–

2,27 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,69 (м, 3H), 1,64 (м, 1H), 1,52–1,45 (м, 1H), 1,44–1,25 (м, 10H), 1,20 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,3.

Пример 427

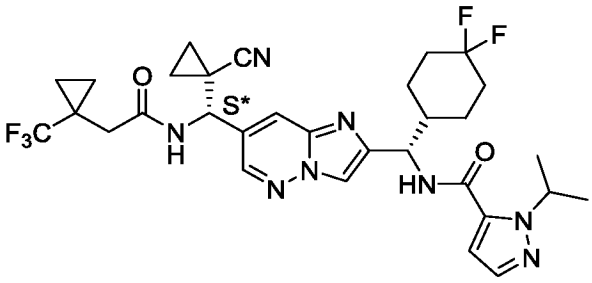
N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 541) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 μм C18, 19 x 100 мм, 30–65% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9,44 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 9,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 5,22–5,17 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 2,67–2,55 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,10–1,87 (м, 3H), 1,78 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,44–1,16 (м, 5H), 0,99–0,90 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 621,2.

Пример 428

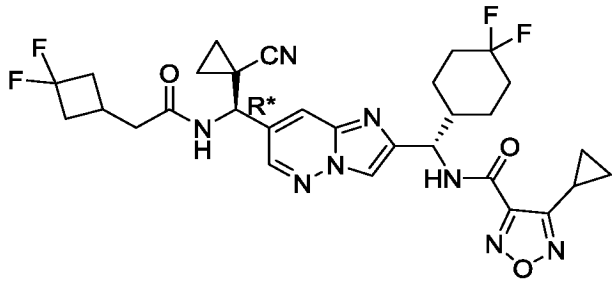
N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-трифторметил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 541) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 μм C18, 19 x 100 мм, 30–65% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,61–8,57 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12–8,09 (м, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,32 (м, 1H), 5,21–5,15 (м, 1H), 4,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,66–2,55 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,10–1,93 (м, 2H), 1,92–1,69 (м, 3H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,56–1,50 (м, 1H), 1,42–1,30 (м, 8H), 1,30–1,17 (м, 2H), 0,98–0,85 (м, 5H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 647,2.

Пример 429

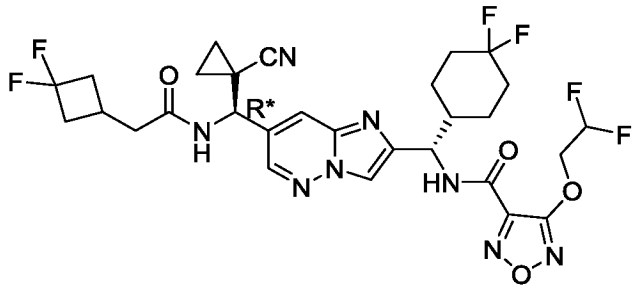
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 542) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,24–5,18 (м, 1H), 4,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,74–2,59 (м, 2H), 2,47–2,14 (м, 5H), 2,08–1,88 (м, 4H), 1,86–1,70 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,52–1,45 (м, 1H), 1,44–1,24 (м, 4H), 1,21 (м, 1H), 1,15–1,07 (м, 2H), 0,99–0,92 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,3.

Пример 430

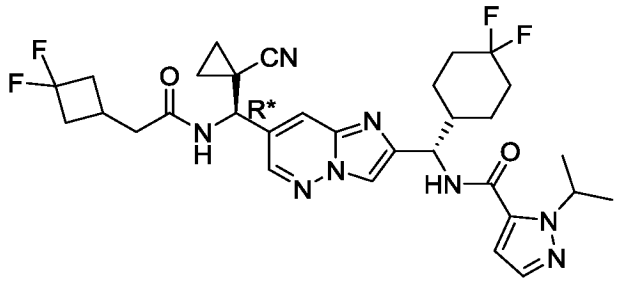
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 542) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 330) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,37 (м, 1H), 8,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,61 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,43 (тт, *J* = 3,1, 53,6 Гц, 1H), 5,22–5,16 (м, 1H), 4,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,70 (дт, *J* = 2,9, 14,7 Гц, 2H), 2,74–2,58 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,47–2,26 (м, 3H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,50–1,44 (м, 1H), 1,43–1,25 (м, 4H), 1,24–1,18 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 669,2.

Пример 431

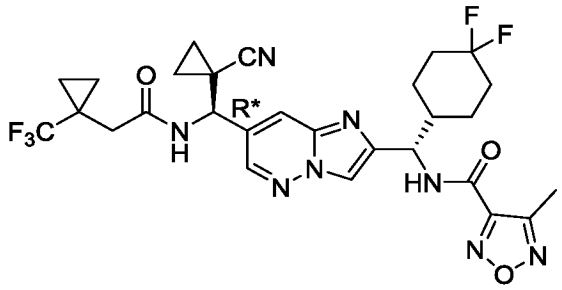
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 542) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XSelect CSH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 15–55% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (м, 1H), 5,21–5,15 (м, 1H), 4,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 2,49 (с, 1H), 2,46–2,26 (м, 3H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,51–1,45 (м, 1H), 1,44–1,37 (м, 2H), 1,36 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,33 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,31–1,17 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,3.

Пример 432

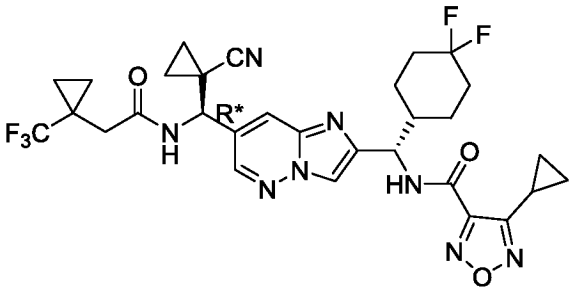
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 543) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 9,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,22–5,16 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 2,66–2,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,26–2,15 (м, 1H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,94–1,88 (м, 1H), 1,86–1,69 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,56–1,49 (м, 1H), 1,45–1,24 (м, 4H), 1,23–1,17 (м, 1H), 0,99–0,88 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 621,5.

Пример 433

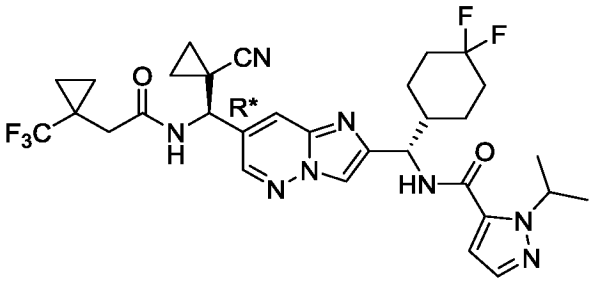
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 543) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 9,09 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,24–5,19 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,67–2,55 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,24–2,16 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,86–1,70 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,56–1,49 (м, 1H), 1,46–1,25 (м, 4H), 1,23–1,17 (м, 1H), 1,14–1,09 (м, 2H), 0,98–0,90 (м, 6H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 647,2.

Пример 434

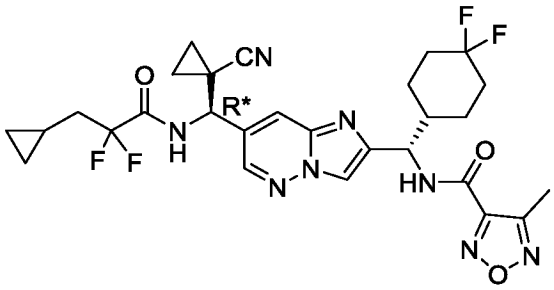
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(2-(1-трифторметил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 543) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,21–5,16 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 2,66–2,55 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,56–1,50 (м, 1H), 1,44–1,33 (м, 3H), 1,36 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,33 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,30–1,14 (м, 2H), 0,99–0,89 (м, 4H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 647,2.

Пример 435

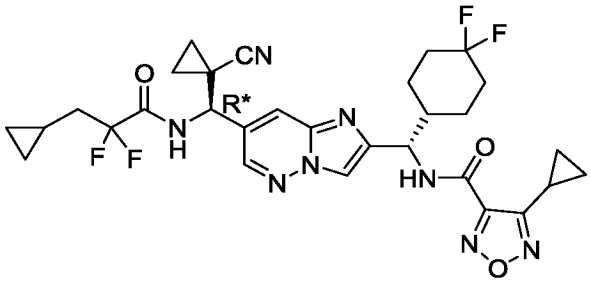
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамид (промежуточное соединение 544) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH C18, 5 μм, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,82 (м, 1H), 9,44 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,19 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,99 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,06–1,88 (м, 5H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,48–1,33 (м, 4H), 1,33–1,19 (м, 2H), 0,80–0,68 (м, 1H), 0,52–0,37 (м, 2H), 0,18–0,08 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,2.

Пример 436

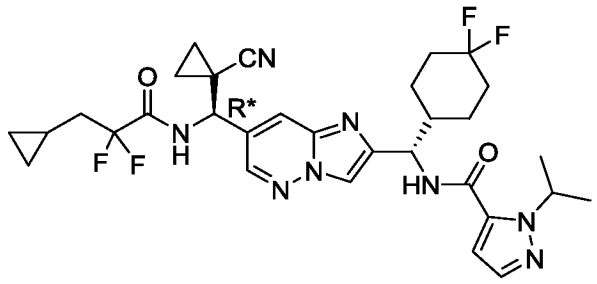
N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамид (промежуточное соединение 544) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge BEH C18, 5 мкм, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,83 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 9,50 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,21 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,99 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,28 (тт, *J* = 5,0, 8,4 Гц, 1H), 2,24–2,15 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,86–1,70 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,49–1,37 (м, 4H), 1,36–1,19 (м, 2H), 1,15–1,07 (м, 2H), 0,98–0,92 (м, 2H), 0,78–0,69 (м, 1H), 0,50–0,36 (м, 2H), 0,18–0,08 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,6.

Пример 437

N-((*S*)-(7-((*R**)-(1-цианоциклопропил)(3-циклопропил-2,2-дифторпропанамидо)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид

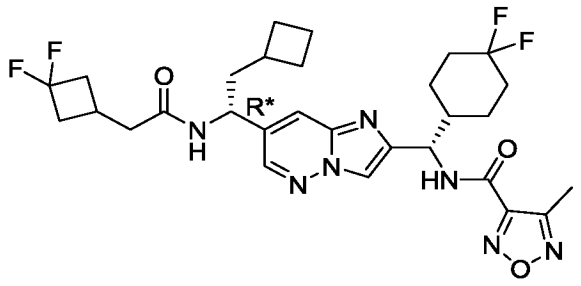


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклопропил)метил)-3-циклопропил-2,2-дифторпропанамид(промежуточное соединение 544) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 1-изопропил-*1H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Очистку проводили препаративной

ВЭЖХ (Waters XBridge BEH C18, 5 мкм, 19 x 100 мм, 40–75% MeCN / H_2O (с 0,16% NH_4OH)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,82 (м, 1H), 8,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,99 (м, 1H), 2,25–2,14 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 3H), 1,92–1,69 (м, 3H), 1,62 (м, 1H), 1,48–1,38 (м, 3H), 1,36 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,29–1,12 (м, 3H), 0,78–0,69 (м, 1H), 0,49–0,37 (м, 2H), 0,17–0,09 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,3.

Пример 438

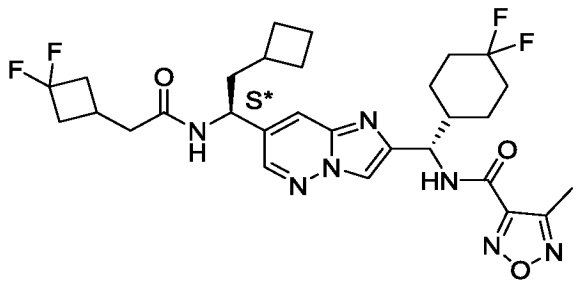
N-((*S*)-(7-((*R**)-2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-циклобутилэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 549) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Вторую очистку проводили с помощью СФХ (Daicel ChiralPak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 30% EtOH (содержащий 0,1% NH_4OH) / CO_2), и первый элюирующийся изомер давал указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,79–4,70 (м, 1H), 2,69–2,65 (м, 1H), 2,65–2,60 (м, 1H), 2,47–2,45 (м, 3H), 2,39–2,30 (м, 4H), 2,29–2,13 (м, 3H), 2,00 (д, J = 7,6 Гц, 3H), 1,94–1,56 (м, 11H), 1,32–1,26 (м, 1H), 1,23–1,18 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 606,2.

Пример 439

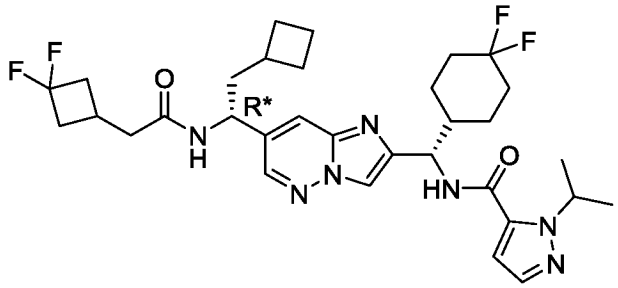
N-((*S*)-(7-((*S**)-2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 438. Вторую очистку проводили с помощью СФХ (Daicel ChiralPak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 30% EtOH (содержащий 0,1% NH_4OH) / CO_2). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения, второго элюирующегося изомера, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H),7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,78–4,71 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,41–2,12 (м, 7H), 2,09–1,94 (м, 3H), 1,92–1,55 (м, 11H), 1,43–1,31 (м, 1H), 1,27–1,13 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 606,2.

Пример 440

N-((*S*)-(7-((*R**)-2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

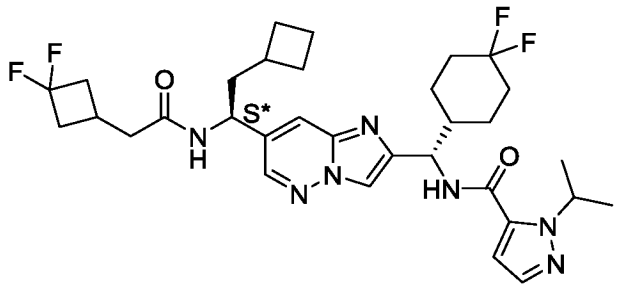


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-циклобутилэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 549) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-

дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Вторую очистку проводили с помощью СФХ (Daicel ChiralPak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 30% IPA (содержащий 0,1% NH_4OH) / CO_2). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением первого элюирующегося изомера в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,49–8,44 (м, 1H), 8,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (с,1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,31 (м, 1H), 5,14 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,79–4,71 (м, 1H), 2,70–2,58 (м, 2H), 2,42–2,10 (м, 7H), 2,08–1,94 (м, 3H), 1,91–1,56 (м, 10H), 1,43–1,30 (м, 7H), 1,28–1,13 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 632,3.

Пример 441

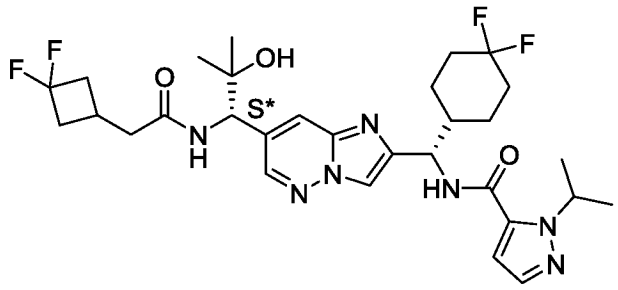
N-((*S*)-(7-((*S**)-2-циклобутил-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 440. Вторую очистку проводили с помощью СФХ (Daicel ChiralPak AD-H, 250 x 30 мм, 5 мкм, 30% EtOH (содержащий 0,1% NH_4OH) / CO_2). Фракции, содержащие продукт, объединяли для получения второго элюирующегося изомера в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,48–8,42 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,84 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,30 (м, 1H), 5,14 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,81–4,68 (м, 1H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,40–2,13 (м, 7H), 2,08–1,94 (м, 3H), 1,91–1,57 (м, 10H), 1,40–1,30 (м, 7H), 1,30–1,15 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 632,3.

Пример 442

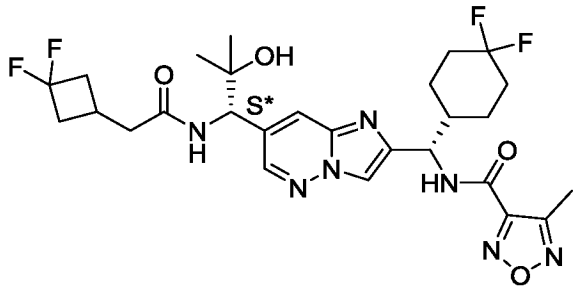
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



К раствору *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (180 мг, 0,298 ммоль, промежуточное соединение 558) и перемешивающему стержню в безводном THF (3,0 мл) добавляли свежедистиллированный $PhSiH_3$ (80,7 мг, 0,75 ммоль) и $Co(acac)_2$ (19,2 мг, 74,5 мкмоль) при комнатной температуре. В реакционной колбе барботировали O_2 и смесь энергично перемешивали при 25 °C в атмосфере O_2 (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 6 ч, затем ее выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали с EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (0–9% MeOH / CH_2Cl_2). Этот загрязненный материал дополнительно очищали с помощью СФХ (Daicel ChiralPak AD, 250 x 30 мм, 10 мкм, (35% EtOH (содержащий 0,04% водного NH_4OH) / CO_2) с последующей ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 x 30 мм, 5 мкм, 40–70% (об./об.) MeCN / H_2O (с 0,05% водным раствором NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,31 (м, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,90–4,80 (м, 2H), 2,68–2,56 (м, 2H), 2,46–2,24 (м, 5H), 2,22–1,67 (м, 7H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,33 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,29–1,22 (м, 1H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (с, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,3.

Пример 443

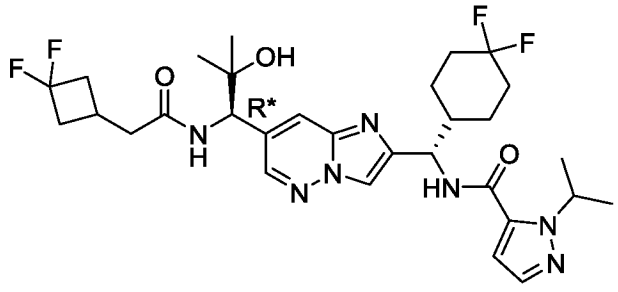
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 442 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 559) вместо *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,87–4,80 (м, 2H), 2,69–2,56 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,39–2,14 (м, 5H), 2,07–1,67 (м, 6H), 1,64–1,55 (м, 1H), 1,40–1,23 (м, 2H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (с, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 596,2.

Пример 444

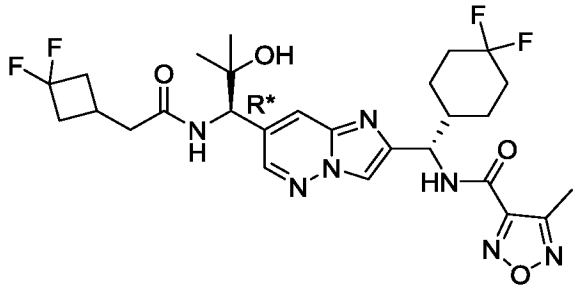
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 442 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 560) вместо *N*-((*S*)-(7-((**R*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,33 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,87–4,81 (м, 2H), 2,68–2,56 (м, 2H), 2,46–2,26 (м, 5H), 2,19–1,68 (м, 7H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,33 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,28–1,22 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,07 (с, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,2.

Пример 445

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

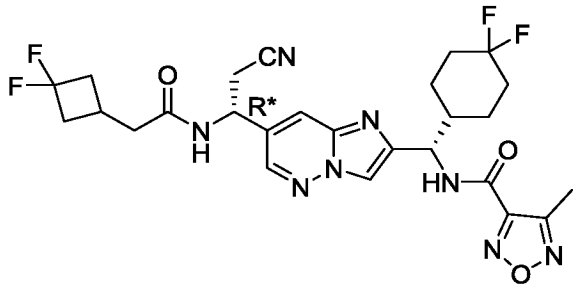


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 442 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (промежуточное соединение 561) вместо *N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилалил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,87–4,81 (м, 2H), 2,69–2,56

(м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,41–2,16 (м, 5H), 2,08–1,67 (м, 6H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,41–1,22 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,07 (с, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 596,2.

Пример 446

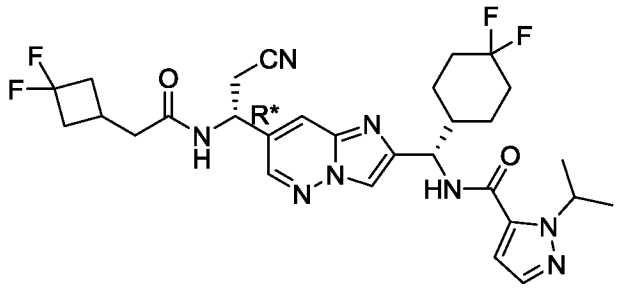
N-((*S*)-(7-((*R**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 439 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 565) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 442) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,35–5,28 (м, 1H), 5,18 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,21–3,05 (м, 2H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,45–2,36 (м, 3H), 2,34–2,28 (м, 1H), 2,18–2,20 (м, 1H), 2,07–1,68 (м, 5H), 1,61–1,58 (м, 1H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,31–1,21 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 577,2

Пример 447

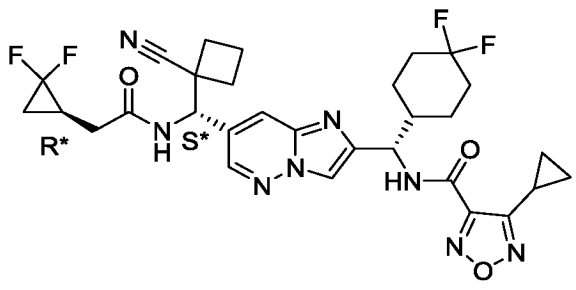
N-((*S*)-(7-((*R**)-2-циано-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 439 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-цианоэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 565) вместо *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 442) и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,54 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,40–5,27 (м, 2H), 5,16 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,21–3,05 (м, 2H), 2,71–2,60 (м, 2H), 2,45–2,27 (м, 5H), 2,19–2,17 (м, 1H), 2,08–1,94 (м, 2H), 1,90–1,67 (м, 3H), 1,62–1,59 (м, 1H), 1,37–1,32 (м, 6H), 1,28–1,22 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 603,5.

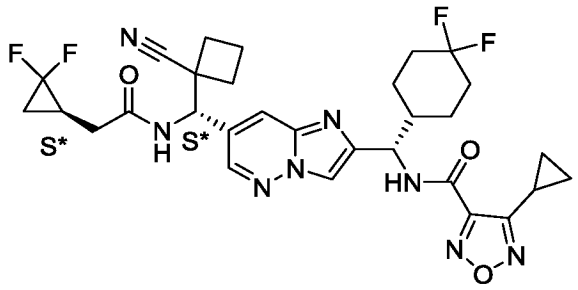
Пример 448

N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклобутил)(2-((*R**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 449

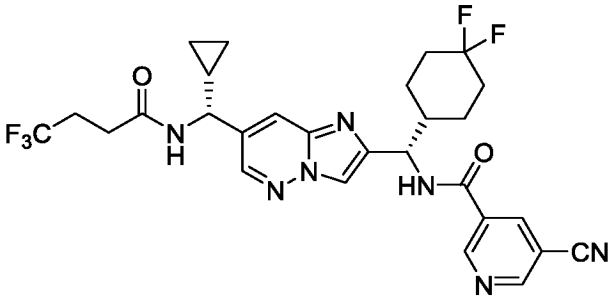
N-((*S*)-(7-((*S**)-(1-цианоциклобутил)(2-((*S**)-2,2-дифторциклопропил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 487 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклобутил)метил)-2-(2,2-дифторциклопропил)ацетамида (промежуточное соединение 433) вместо *N*-((*S*)-(2-((*S*)-амино(4,4)-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида. Диастереомеры разделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Lux Cellulose 4 5 мкм, 250 x 21 мм, подвижная фаза: 10% метанол : изопропанол (1 : 1) с 0,2% изопропиламина, 90% CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 448, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 449. Пример 448: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,74–9,24 (м, 1H), 8,84 (уш. д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,47 (уш. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,20 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,47 (уш. д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,44–2,33 (м, 2H), 2,31–2,24 (м, 1H), 2,24–2,15 (м, 2H), 2,13–1,94 (м, 4H), 1,90–1,69 (м, 4H), 1,66–1,50 (м, 2H), 1,43–1,34 (м, 1H), 1,34–1,25 (м, 1H), 1,24–1,16 (м, 1H), 1,13–1,10 (м, 2H), 0,98–0,93 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,1. Пример 449: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (уш. с, 1H), 8,64 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,45 (уш. с, 1H), 5,20 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,43–2,34 (м, 2H), 2,31–2,24 (м, 1H), 2,24–2,14 (м, 2H), 2,13–1,95 (м, 4H), 1,94–1,86 (м, 2H), 1,82–1,70 (м, 2H), 1,66–1,54 (м, 2H), 1,42–1,35 (м, 1H), 1,29 (дт, *J* = 9,3, 12,3 Гц, 1H), 1,25–1,18 (м, 1H), 1,13–1,11 (м, 2H), 0,96–0,93 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 629,1.

Пример 450

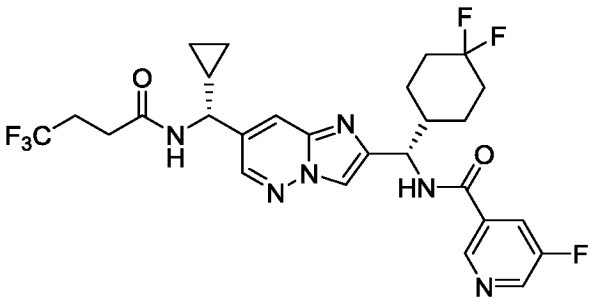
5-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-цианоникотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,22 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,04–9,05 (м, 1H), 8,61–8,62 (м, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,49–2,50 (м, 2H), 2,25–2,26 (м, 1H), 2,11–2,13 (м, 1H), 2,00–2,03 (м, 2H), 1,77–1,80 (м, 2H), 1,67–1,68 (м, 1H), 1,49–1,51 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 590,2.

Пример 451

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-фторникотинамид

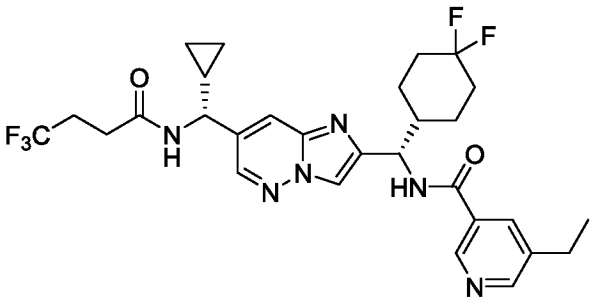


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-фторникотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,88 (с, 1H), 8,64 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05–8,07 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,58 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 2,20–2,23 (м, 1H), 2,10–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,78–1,80 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,50–1,52

(м, 1H), 1,39–1,42 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 452

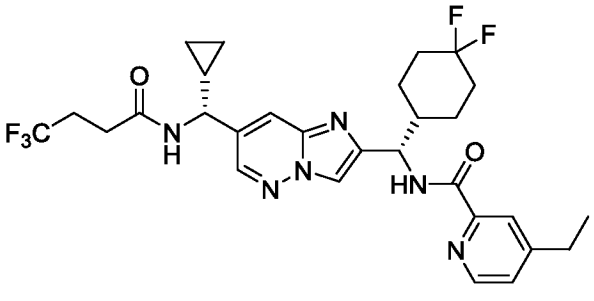
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-этилникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-этилникотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80–8,82 (м, 1H), 8,55–8,56 (м, 1H), 8,46–8,47 (м, 1H), 8,12–8,14 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,77 (кв, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,25–2,27 (м, 1H), 2,08–2,11 (м, 1H), 2,02–2,03 (м, 2H), 1,79–1,80 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,52–1,53 (м, 1H), 1,40–1,42 (м, 1H), 1,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 593,2.

Пример 453

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-этилпиколинамид

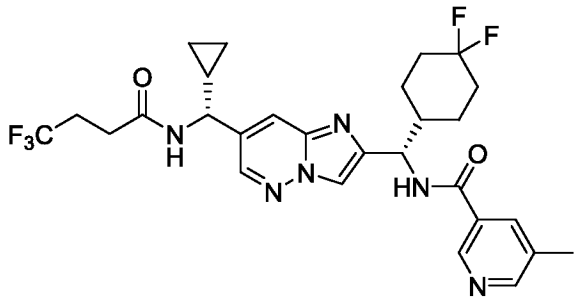


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-этилникотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90–7,89 (м, 1H), 7,42 (д, *J* = 4,2 Гц,

1H), 5,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,76 (кв, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,49–2,50 (м, 2H), 2,23–2,24 (м, 1H), 2,04–2,06 (м, 2H), 1,97–1,99 (м, 1H), 1,78–1,79 (м, 2H), 1,66–1,68 (м, 1H), 1,49–1,50 (м, 1H), 1,39–1,40 (м, 1H), 1,27 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,22–1,24 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,50–0,51 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 593,2.

Пример 454

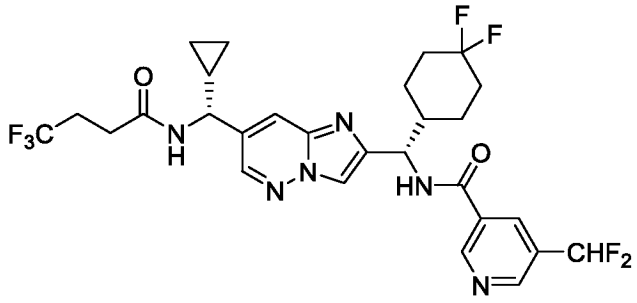
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-метилникотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-метилникотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,08–8,12 (м, 2H), 7,85–7,88 (м, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,21–2,24 (м, 1H), 2,08–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,78–1,79 (м, 2H), 1,66–1,68 (м, 1H), 1,49–1,52 (м, 1H), 1,38–1,42 (м, 1H), 1,24–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 579,2.

Пример 455

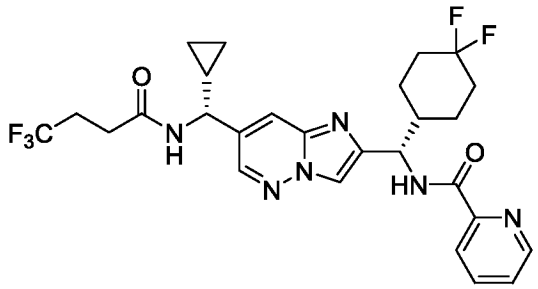
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(дифторметил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-(дифторметил)никотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,15 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,45–8,47 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,00 (т, *J* = 55,3 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,09–2,11 (м, 1H), 2,01–2,03 (м, 2H), 1,81–1,82 (м, 2H), 1,65–1,67 (м, 1H), 1,50–1,52 (м, 1H), 1,39–1,42 (м, 1H), 1,25–1,27 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 615,4.

Пример 456

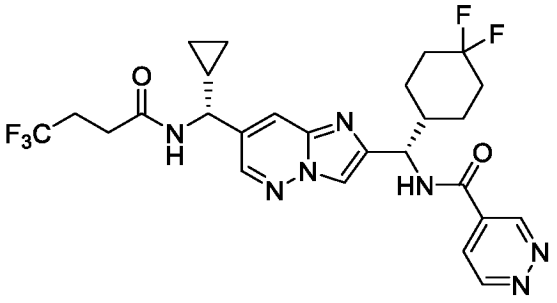
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием пиколиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,94–7,96 (м, 1H), 7,85–7,87 (м, 1H), 7,54–7,51 (м, 1H), 5,27 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,04–2,06 (м, 1H), 1,97–2,00 (м, 2H), 1,77–1,79 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,48–1,52 (м, 1H), 1,38–1,42 (м, 1H), 1,26–1,28 (м, 1H), 0,68–0,70 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 565,2.

Пример 457

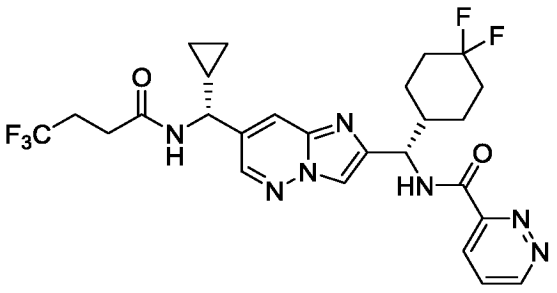
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием пиридазин-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,55 (с, 1H), 9,38 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02–8,06 (м, 1H), 7,87–7,89 (м, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,53–2,56 (м, 2H), 2,47–2,50 (м, 2H), 2,21–2,25 (м, 1H), 2,06–2,10 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,76–1,80 (м, 2H), 1,63–1,69 (м, 1H), 1,54–1,56 (м, 1H), 1,42–1,48 (м, 1H), 1,22–1,26 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 566,2.

Пример 458

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиридазин-3-карбоксамид

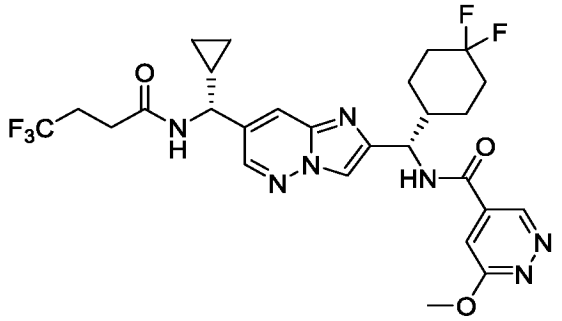


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием пиридазин-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,31–9,38 (м, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,26–8,31 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,88–7,92 (м, 2H), 5,33 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,56–2,59 (м, 2H), 2,44–2,49 (м, 2H), 2,23–2,26 (м, 1H), 2,03–2,09 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,74–1,79 (м, 2H), 1,63–1,67 (м, 1H), 1,48–1,51

(м, 1H), 1,38–1,42 (м, 1H), 1,22–1,26 (м, 1H), 0,68–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 566,2.

Пример 459

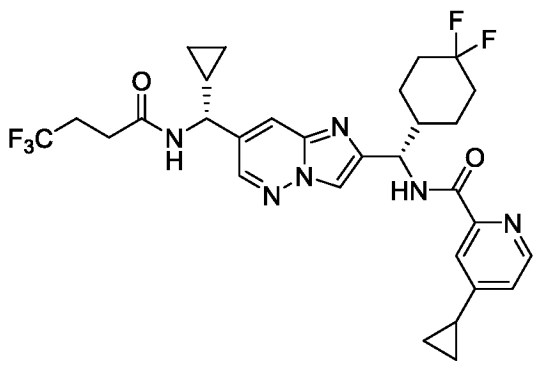
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метоксипиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 6-метоксипиридазин-4-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,15 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87–7,88 (м, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,57–2,59 (м, 2H), 2,49–2,50 (м, 2H), 2,21–2,23 (м, 1H), 2,08–2,10 (м, 1H), 2,02–2,03 (м, 2H), 1,78–1,79 (м, 2H), 1,64–1,65 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,37–1,39 (м, 1H), 1,25–1,26 (м, 1H), 0,69–0,70 (м, 2H), 0,49–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+2H]^+$ получено 597,2.

Пример 460

4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиколинамид

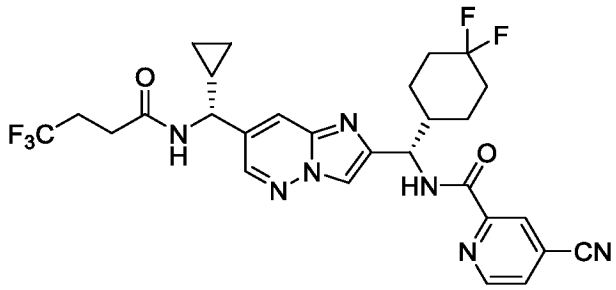


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-циклопропилпиколиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-

1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,25–7,26 (м, 1H), 5,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,54–2,56 (м, 2H), 2,51–2,53 (м, 2H), 2,20–2,22 (м, 1H), 2,08–2,09 (м, 1H), 2,02–2,04 (м, 2H), 1,96–1,98 (м, 1H), 1,76–1,78 (м, 2H), 1,63–1,64 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,39–1,41 (м, 1H), 1,23–1,25 (м, 1H), 1,15–1,17 (м, 1H), 1,12–1,14 (м, 1H), 0,86–0,87 (м, 2H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 605,3.

Пример 461

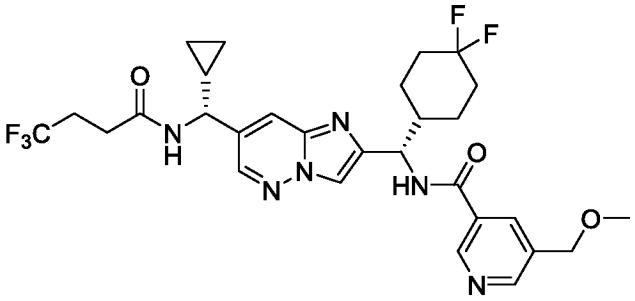
4-циано-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)пиколинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-цианопиколиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,88 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92–7,90 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,56–2,58 (м, 2H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,22–2,24 (м, 1H), 2,04–2,06 (м, 2H), 1,98–1,99 (м, 1H), 1,78–1,79 (м, 2H), 1,63–1,65 (м, 1H), 1,48–1,50 (м, 1H), 1,36–1,38 (м, 1H), 1,27–1,28 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 590,2.

Пример 462

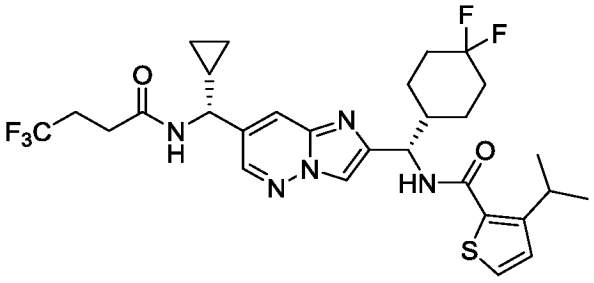
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(метоксиметил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 5-(метоксиметил)никотиновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,93 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,66 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88–7,90 (м, 1H), 5,29 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,55–2,57 (м, 2H), 2,49–2,50 (м, 2H), 2,23–2,25 (м, 1H), 2,08–2,11 (м, 1H), 2,00–2,02 (м, 2H), 1,79–1,81 (м, 2H), 1,64–1,66 (м, 1H), 1,51–1,53 (м, 1H), 1,38–1,40 (м, 1H), 1,23–1,25 (м, 1H), 0,69–0,71 (м, 2H), 0,48–0,50 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 609,2.

Пример 463

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3-изопропилтиофен-2-карбоксамид

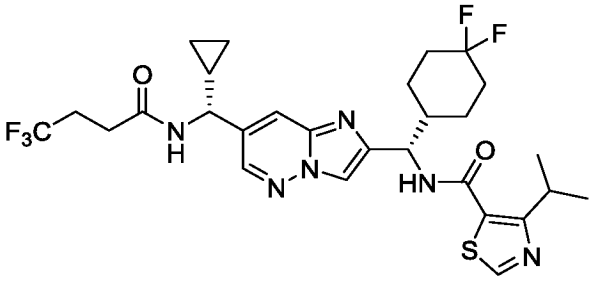


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 3-изопропилтиофен-2-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5,20–5,09 (м, 1H), 4,33–4,23 (м, 1H), 3,59–3,49 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 4H), 2,18–1,94 (м, 3H), 1,87–1,67 (м,

3H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,43–1,35 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 2H), 1,15 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,62–0,46 (м, 3H), 0,41–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 612,2.

Пример 464

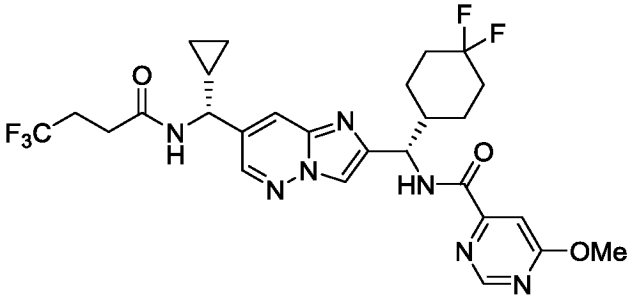
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-изопропилтиазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием 4-изопропилтиазол-5-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (с, 1H), 8,74 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,67 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,63–3,51 (м, 1H), 2,50–2,43 (м, 3H), 2,22–1,91 (м, 3H), 1,89–1,53 (м, 4H), 1,42–1,15 (м, 4H), 1,19 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,64–0,43 (м, 3H), 0,42–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 613,2.

Пример 465

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-6-метоксипиримидин-4-карбоксамид

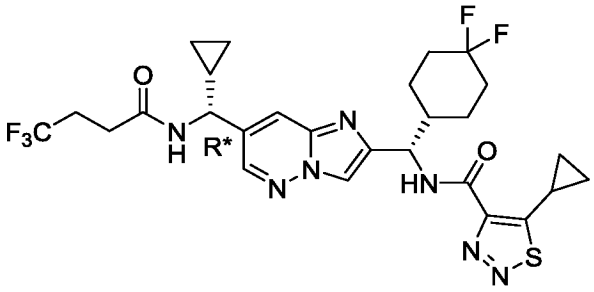


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 6-метоксипиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86–7,90 (м, 1H), 7,41 (д, *J* =

1,0 Гц, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,45–2,61 (м, 4H), 2,17–2,28 (м, 1H), 1,91–2,11 (м, 3H), 1,59–1,87 (м, 3H), 1,34–1,51 (м, 2H), 1,21–1,32 (м, 1H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 596,1.

Пример 466

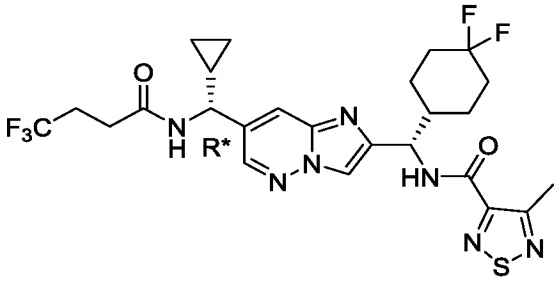
5-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 5-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 411) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,47–8,56 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96–8,00 (м, 1H), 5,26 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,25–4,33 (м, 1H), 3,16–3,24 (м, 1H), 2,44–2,49 (м, 3H), 2,14–2,27 (м, 1H), 1,90–2,10 (м, 3H), 1,70–1,86 (м, 2H), 1,58–1,69 (м, 1H), 1,38–1,48 (м, 3H), 1,13–1,37 (м, 3H), 0,80–0,89 (м, 2H), 0,47–0,61 (м, 3H), 0,33–0,42 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 612,1.

Пример 467

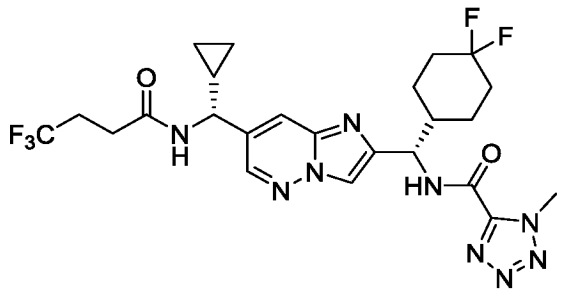
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 411) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86–7,92 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,16–2,30 (м, 1H), 1,94–2,15 (м, 3H), 1,59–1,90 (м, 3H), 1,34–1,55 (м, 2H), 1,20–1,32 (м, 1H), 0,65–0,75 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 586,1.

Пример 468

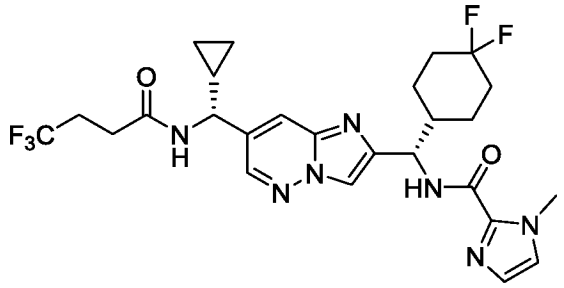
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием калий 1-метил-1*H*-тетразол-5-карбоксилат вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82–7,87 (м, 1H), 5,22 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,33 (с, 3H), 4,26 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,14–2,26 (м, 1H), 1,92–2,14 (м, 3H), 1,56–1,89 (м, 3H), 1,42–1,54 (м, 1H), 1,21–1,42 (м, 2H), 0,66–0,75 (м, 2H), 0,46–0,53 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 570,1.

Пример 469

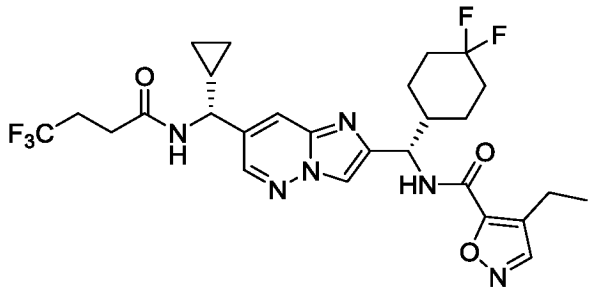
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85–7,89 (м, 1H), 7,22 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 5,20 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,13–2,25 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,61–1,87 (м, 3H), 1,33–1,55 (м, 2H), 1,20–1,31 (м, 1H), 0,65–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 568,2

Пример 470

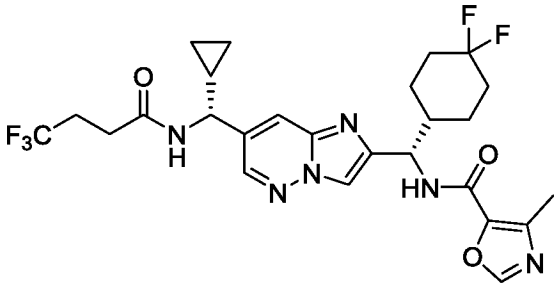
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-этилизоксазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-этилизоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,43–8,46 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,86–7,89 (м, 1H), 5,23 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,78 (кв, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,45–2,62 (м, 4H), 2,15–2,27 (м, 1H), 1,96–2,13 (м, 3H), 1,67–1,85 (м, 2H), 1,58–1,66 (м, 1H), 1,31–1,53 (м, 2H), 1,22–1,30 (м, 1H), 1,19 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 0,66–0,74 (м, 2H), 0,46–0,52 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 471

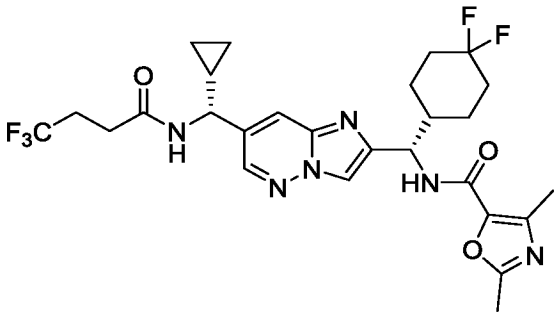
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метилоксазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-метилоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,78–7,75 (м, 1H), 5,12 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,49–2,35 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,14–2,04 (м, 1H), 2,01–1,84 (м, 3H), 1,74–1,56 (м, 2H), 1,52 (уш. д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 1,41–1,21 (м, 2H), 1,19–1,11 (м, 1H), 0,64–0,54 (м, 2H), 0,44–0,35 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 569,2.

Пример 472

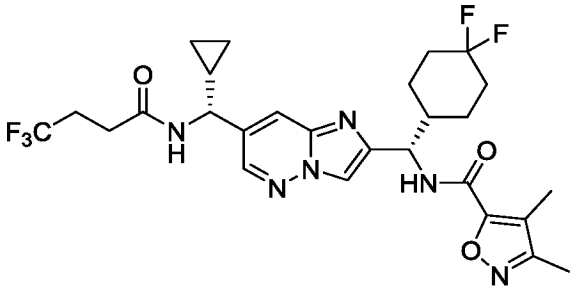
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 2,4-диметилоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81–7,74 (м, 1H), 5,08 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,43 (с, 7H), 2,30 (с, 3H), 2,09–2,01 (м, 1H), 2,00–1,81 (м, 3H), 1,73–1,57 (м, 2H), 1,56–1,49 (м, 1H), 1,39–1,21 (м, 2H), 1,18–1,11 (м, 1H), 0,64–0,54 (м, 2H), 0,44–0,33 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 473

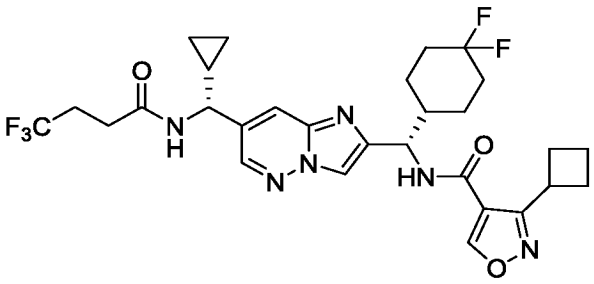
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-3,4-диметилизоксазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 3,4-диметилизоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91–7,87 (м, 1H), 5,28 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,29 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,63–2,45 (м, 7H), 2,35 (с, 3H), 2,23–2,02 (м, 3H), 2,00–1,94 (м, 1H), 1,89–1,64 (м, 3H), 1,58–1,37 (м, 2H), 1,33–1,23 (м, 1H), 0,78–0,67 (м, 2H), 0,55–0,48 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 583,2.

Пример 474

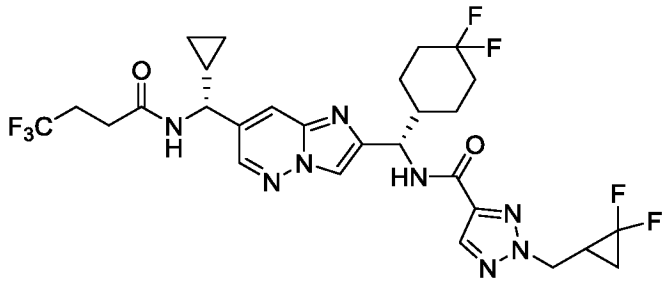
3-циклобутил-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)изоксазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 3-циклобутилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,83–7,74 (м, 1H), 6,82 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,01 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,34–5,22 (м, 1H), 4,31 (дд, *J* = 9,3, 6,8 Гц, 1H), 3,86 (п, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,59–2,48 (м, 4H), 2,45–2,39 (м, 2H), 2,17–2,01 (м, 3H), 2,01–1,91 (м, 2H), 1,79–1,65 (м, 2H), 1,53–1,46 (м, 1H), 1,37–1,14 (м, 5H), 0,91–0,81 (м, 1H), 0,81–0,73 (м, 2H), 0,51 (ддт, *J* = 21,7, 9,3, 4,4 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,2.

Пример 475

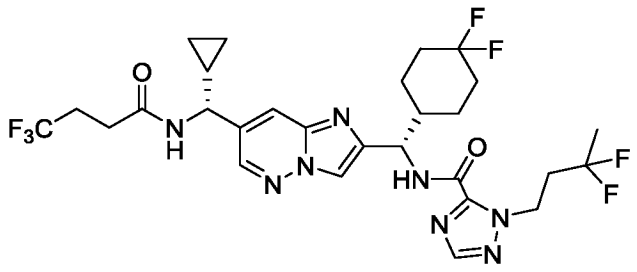
N-((*R*)-(7-((*S*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 1-((2,2-дифтороциклопропил)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 413) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J* = 9,1, 6,9 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,86–7,84 (м, 2H), 6,08 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,21 (дд, *J* = 9,5, 7,5 Гц, 1H), 4,90–4,69 (м, 2H), 4,31 (дд, *J* = 9,5, 6,9 Гц, 1H), 2,54–2,47 (м, 3H), 2,29–1,94 (м, 5H), 1,76–1,66 (м, 2H), 1,56–1,37 (м, 4H), 1,21–1,10 (м, 2H), 0,87 (ддкв. *J* = 19,4, 15,1, 8,4, 6,9 Гц, 1H), 0,75 (ддкв. *J* = 13,2, 9,0, 4,4 Гц, 2H), 0,49 (ддкв. *J* = 18,1, 9,5, 4,6 Гц, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 645,2.

Пример 476

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(3,3-дифторбутил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

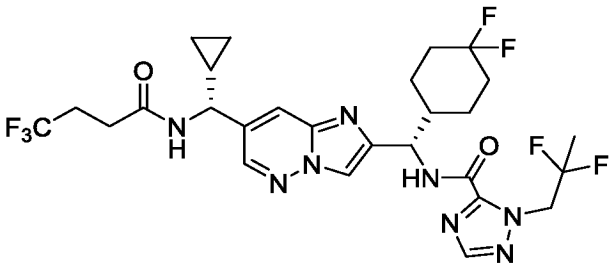


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием метил 1-(3,3-дифторбутил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 415) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-

карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,90–7,82 (м, 3H), 6,13 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,22 (дд, J = 9,2, 7,6 Гц, 1H), 4,95–4,84 (м, 2H), 4,32 (дд, J = 9,2, 6,9 Гц, 1H), 2,61–2,44 (м, 6H), 2,21–1,94 (м, 4H), 1,66 (т, J = 18,5 Гц, 5H), 1,55–1,45 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,20–1,13 (м, 2H), 0,80–0,68 (м, 2H), 0,52–0,45 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 647,2.

Пример 477

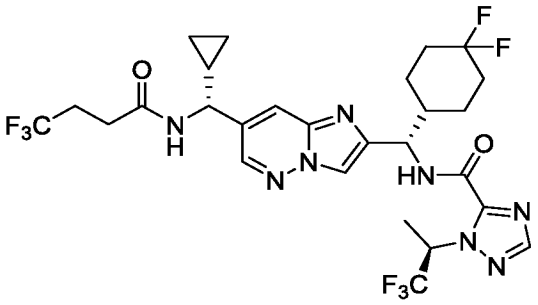
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 417) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 6,14 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,23–5,09 (м, 3H), 4,32 (дд, J = 9,4, 6,9 Гц, 1H), 2,56–2,47 (м, 4H), 2,20–2,09 (м, 2H), 1,98–1,93 (м, 1H), 1,86 (с, 1H), 1,65 (т, J = 18,6 Гц, 6H), 1,51 (квд, J = 12,8, 3,8 Гц, 1H), 1,44–1,35 (м, 1H), 1,22–1,12 (м, 1H), 0,89–0,71 (м, 2H), 0,55–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,2.

Пример 478

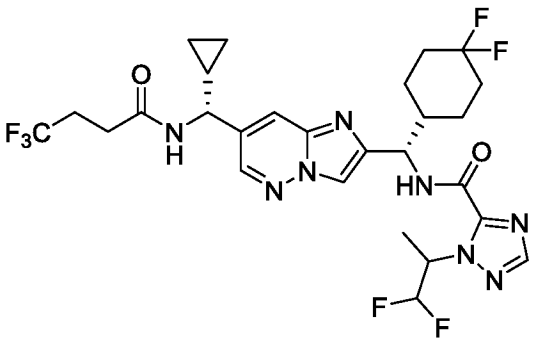
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-((*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий (*R*)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 419) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,89–7,83 (м, 1H), 6,47 (п, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,06 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,19 (дд, *J* = 9,1, 7,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, *J* = 10,0, 6,4 Гц, 1H), 2,59–2,45 (м, 4H), 2,20–1,95 (м, 2H), 1,82–1,69 (м, 6H), 1,58–1,50 (м, 1H), 1,42–1,35 (м, 1H), 1,29–1,23 (м, 1H), 1,22–1,12 (м, 1H), 0,80–0,72 (м, 2H), 0,55–0,44 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 651,2.

Пример 479

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

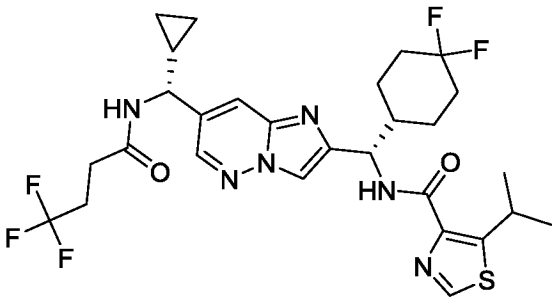


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата

(промежуточное соединение 421) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, *J* = 14,1, 9,1 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,89–7,80 (м, 2H), 6,22–5,83 (м, 3H), 5,21 (ддд, *J* = 9,1, 7,6, 5,4 Гц, 1H), 4,32 (дт, *J* = 9,5, 6,1 Гц, 1H), 2,57–2,44 (м, 4H), 2,20–2,02 (м, 2H), 2,02–1,92 (м, 1H), 1,78–1,61 (м, 7H), 1,59–1,47 (м, 1H), 1,16 (тт, *J* = 9,1, 3,8 Гц, 1H), 0,75 (ддт, *J* = 7,7, 6,4, 3,8 Гц, 2H), 0,55–0,43 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 633,2.

Пример 480

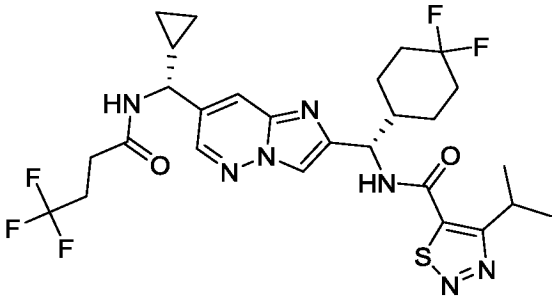
N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-5-изопропилтиазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 5-изопропилтиазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,77–8,72 (м, 1H), 8,53–8,50 (м, 1H), 8,50–8,46 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 5,22–5,14 (м, 1H), 4,34–4,22 (м, 2H), 2,50–2,43 (м, 4H), 2,12–1,94 (м, 3H), 1,91–1,67 (м, 3H), 1,63–1,54 (м, 1H), 1,35–1,19 (м, 9H), 0,60–0,46 (м, 3H), 0,43–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 613,3.

Пример 481

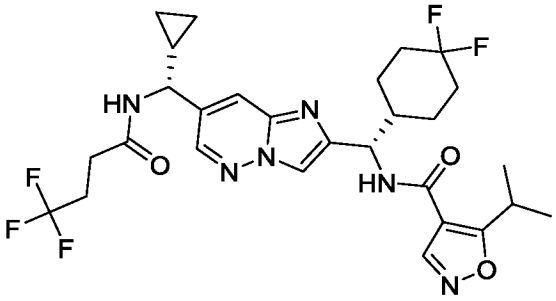
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-4-изопропил-тиадиазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 4-изопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,00 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,21 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (дд, *J* = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 3,68–3,59 (м, 1H), 2,50–2,41 (м, 4H), 2,16–1,90 (м, 3H), 1,89 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,78–1,60 (м, 3H), 1,42 (дд, *J* = 6,8, 5,2 Гц, 6H), 1,35–1,16 (м, 2H), 1,16–1,05 (м, 1H), 0,76–0,64 (м, 2H), 0,50–0,37 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 614,2.

Пример 482

N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-5-изопропил-изоксазол-4-карбоксамид

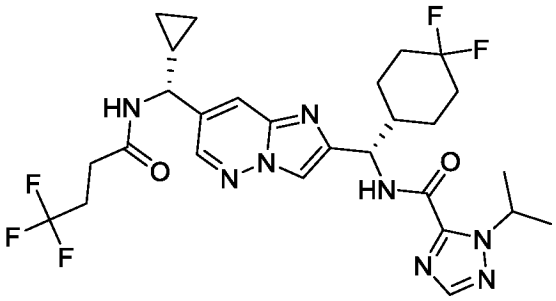


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием 5-изопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,14 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, *J* = 7,2, 8,8 Гц, 1H), 3,85 (тд, *J* = 7,2, 14,0 Гц,

1H), 2,61–2,43 (м, 4H), 2,23–1,94 (м, 4H), 1,76–1,58 (м, 3H), 1,56–1,43 (м, 1H), 1,35 (дд, *J* = 6,8, 14,0 Гц, 6H), 1,32–1,12 (м, 2H), 0,82–0,68 (м, 2H), 0,58–0,42 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,2.

Пример 483

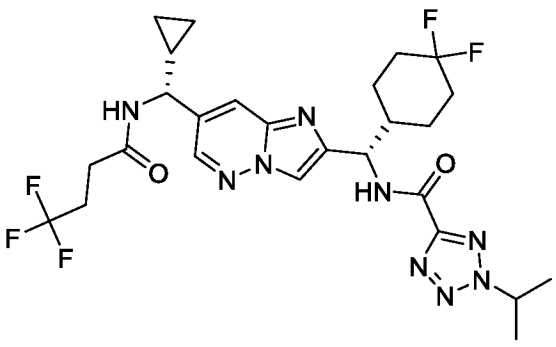
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-изопропил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 423) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,55 (квин, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,29 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 4H), 2,19–1,56 (м, 7H), 1,40 (дд, *J* = 6,8, 18,8 Гц, 6H), 1,34–1,28 (м, 1H), 1,27–1,15 (м, 2H), 0,65–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 597,2.

Пример 484

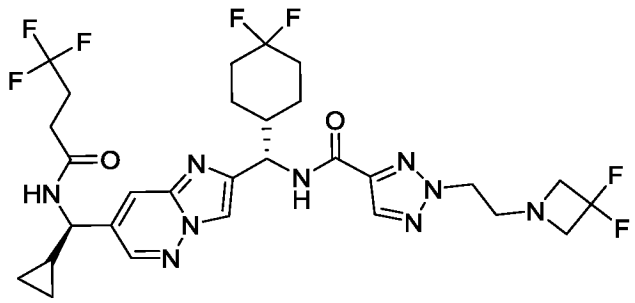
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-изопропил-тетразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 1-изопропил-1*H*-тетразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 425) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,27–5,13 (м, 2H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,48–2,41 (м, 3H), 2,27–2,15 (м, 1H), 2,11–1,87 (м, 3H), 1,87–1,67 (м, 2H), 1,66–1,54 (м, 7H),1,48–1,08 (м, 4H), 0,66–0,45 (м, 3H), 0,43–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 598,2.

Пример 485

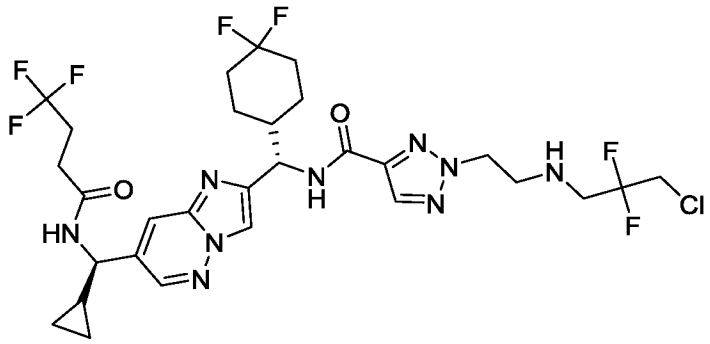
N-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 428) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,57–8,48 (м, 2H), 8,26–8,17 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,58–3,53 (м, 2H), 3,09 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 4H), 2,22–1,63(м, 7H), 1,58 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,42–1,13 (м, 4H), 0,63–0,45 (м, 3H), 0,42–0,34 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 674,2.

Пример 486

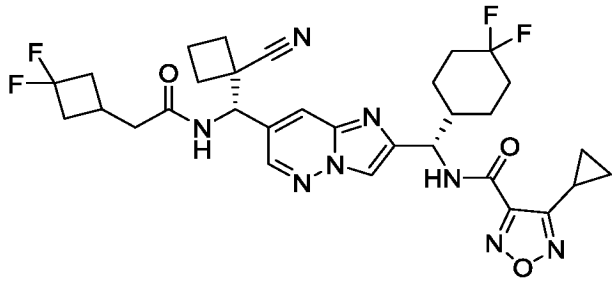
2-[2-[(3-хлор-2,2-дифтор-пропил)амино]этил]-*N*-[(*S*)-[7-[(*R*)-циклопропил-(4,4,4-трифторбутанамидо)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]триазол-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 32 с использованием литий 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 428) вместо 2-(3,3-дифторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,52 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,94 (т, J = 14,2 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 3,04 (т, J = 14,2 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20–1,53 (м, 8H), 1,41–1,10 (м, 4H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,42–0,33 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 710,2.

Пример 487

N-((*S*)-(7-((*S*)-(1-цианоциклобутил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

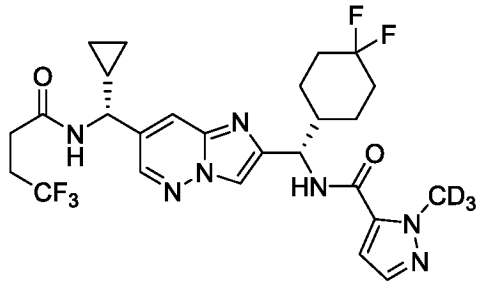


К перемешиваемому раствору 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (164 мг, 1,06 ммоль, промежуточное соединение 570) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (0,569 мл, 0,956 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (2,66 мл) добавляли *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,364 мл, 2,12 ммоль). Через 5 мин добавляли *N*-((*S**)-(2-((*S*)-

амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(1-цианоциклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (269 мг, 0,531 ммоль, промежуточное соединение 432) в смеси DCM : EtOAc, 1 : 1 (4 мл). Через 6 ч реакционную смесь разводили водным раствором HCl (25 мл, 0,05 М) и водный слой экстрагировали EtOAc (4 x 15 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (15–60% ацетон / гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Стереохимию данного соединения подтверждали, на основании данных, полученных из рентгеновской кристаллической структуры указанного в заголовке соединения, *N*-((*S*)-(7-((*S*)-(1-цианоциклобутил)(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид, связанного с IL-17A. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,83 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,44 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,20 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 2,70–2,59 (м, 2H), 2,53–2,44 (м, 3H), 2,44–2,38 (м, 2H), 2,37–2,25 (м, 4H), 2,23–2,15 (м, 2H), 2,12–2,02 (м, 2H), 2,01–1,95 (м, 2H), 1,93–1,87 (м, 1H), 1,85–1,71 (м, 2H), 1,63 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,44–1,36 (м, 1H), 1,29 (дкв, *J* = 3,5, 12,5 Гц, 1H), 1,13–1,08 (м, 2H), 0,98–0,94 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 542,8.

Пример 488

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

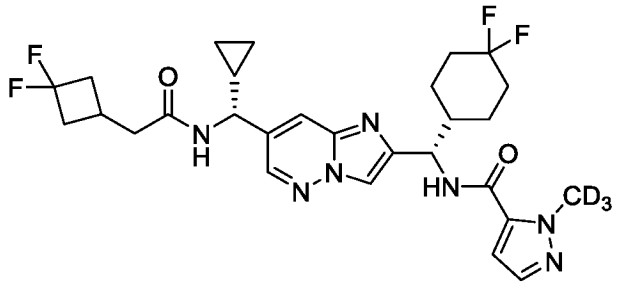


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и ацетонитрил вместо DMF для получения указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77–8,66 (м, 2H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96–7,89 (м, 1H), 7,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,49–2,42 (м, 4H), 2,25–2,11 (м, 1H), 2,10–1,55 (м, 6H), 1,47–1,14 (м, 3H), 0,64–0,45 (м, 3H), 0,43–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 571,2.

Пример 489

N-((*S*)-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

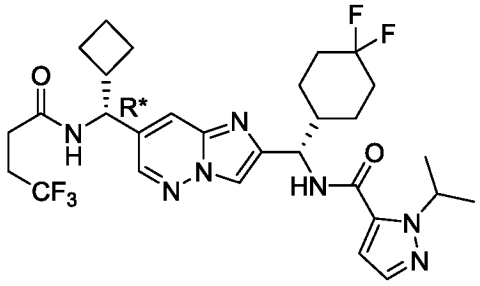


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 63 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 171) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, ацетонитрил вместо DMF, и дополнительные очистки с помощью препаративной основной ВЭЖХ (Gemini Prep NX-C18 5 мкм, колонка 21,5 x 150 мм, 10–70% ацетонитрил / 20 мМ водный гидроксид аммония более 20 мин), препаративной кислотной ВЭЖХ (SunFire Prep C18 OBD 5 мкм, колонка 30 x 250 мм, 10–100% ацетонитрил / 0,05% водный TFA более 20 мин) и хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH / DCM) для получения указанного в заголовке вещества в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,45–2,23 (м, 5H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 2H), 1,93–1,85 (м, 1H),

1,86–1,69 (м, 2H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,44–1,32 (м, 1H), 1,32–1,14 (м, 2H), 0,63–0,43 (м, 3H), 0,41–0,31 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 579,3.

Пример 490

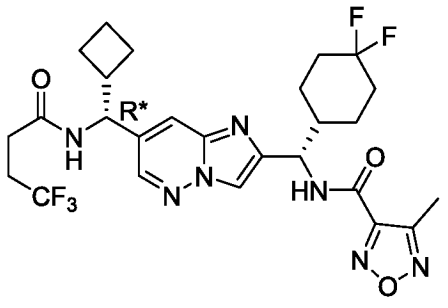
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклобутилил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (промежуточное соединение 440) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,54–8,40 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,44–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,92–4,80 (м, 1H), 2,76–2,61 (м, 1H), 2,49–2,41 (м, 4H), 2,25–2,12 (м, 1H), 2,12–1,93 (м, 3H), 1,93–1,67 (м, 8H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,46–1,18 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 610,3.

Пример 491

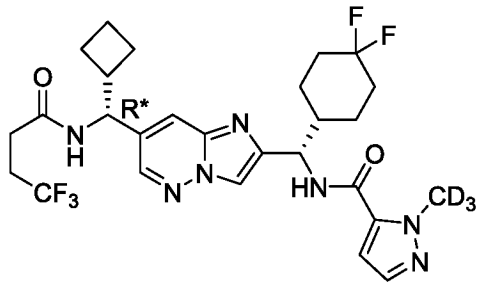
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклобутил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 440) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,53–8,41 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,21–5,12 (м, 1H), 4,93–4,82 (м, 1H), 2,76–2,62 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 6H), 2,24–2,11 (м, 1H), 2,11–1,67 (м, 12H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,48–1,18 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 584,3.

Пример 492

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(4,4,4-трифторбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

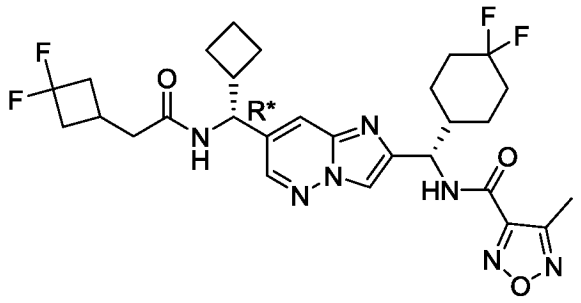


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил) (циклобутилил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида (промежуточное соединение 440) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* =

2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,91–4,82 (м, 1H), 2,76–2,63 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 4H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,12–1,66 (м, 11H), 1,66–1,54 (м, 1H), 1,44–1,18 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 585,3.

Пример 493

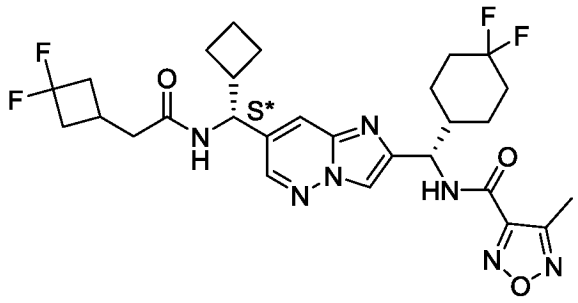
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



DIPEA (0,09 мл, 0,519 ммоль) добавляли в смесь 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (17,3 мг, 0,135 ммоль), 1-пропанфосфонового ангидрида (198,2 мг, 0,312 ммоль, 50% в EtOAc) и DCM (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение 0,5 ч. Затем добавляли *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (50 мг, 0,104 ммоль, промежуточное соединение 442) и полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение 12 ч. После этого смесь разводили водой (5 мл) и DCM (10 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат / петролейный эфир), затем остаток суспендировали в воде (20 мл), замораживали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,15 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,84 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,70–2,61 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,42–2,26 (м, 5H), 2,25–1,91 (м, 6H), 1,84–1,61 (м, 8H), 1,41–1,25 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,2.

Пример 494

N-((*S*)-(7-((*S**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

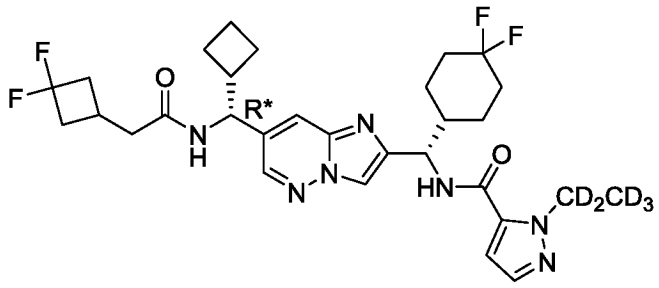


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 442) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (50% этилацетат / гексаны) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (с,1H), 7,89 (с, 1H), 5,16 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,77–2,58 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,40–2,23 (м, 5H), 2,22–1,89 (м, 6H), 1,83–1,55 (м, 8H), 1,41–1,21 (м, 2H).

МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,2.

Пример 495

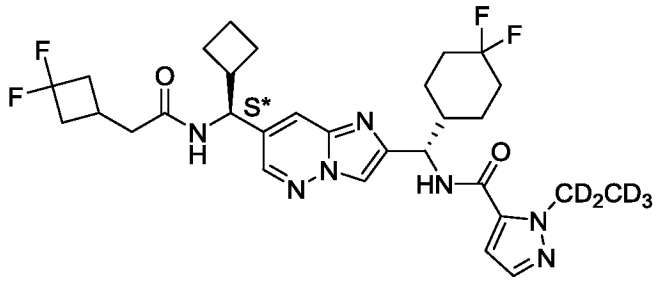
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 442) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат / петролейный эфир), затем осадок суспендировали в воде (20 мл), замораживали и лиофилизировали досуха для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,39 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,84 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,72–2,63 (м, 2H), 2,41–2,23 (м, 5H), 2,21–1,85 (м, 6H), 1,83–1,58 (м, 8H), 1,41–1,22 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,3.

Пример 496

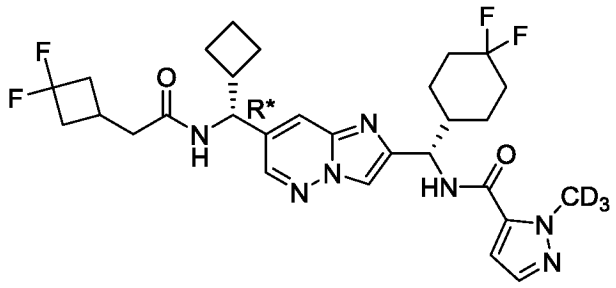
N-((*S*)-(7-((*S**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 443) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18, 40–70% MeCN / водный NH_4OH (0,05%)) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,85 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,72–2,63 (м, 2H), 2,45–2,24 (м, 5H), 2,24–1,85 (м, 6H), 1,84–1,52 (м, 8H), 1,46–1,18 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 609,3.

Пример 497

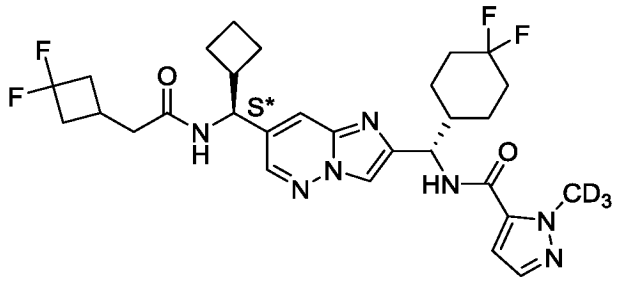
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 442) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат / петролейный эфир), суспендировали в воде (20 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда / этанол, а затем лиофилизировали досуха для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H),8,19 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,83 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,69–2,60 (м, 2H), 2,43–2,16 (м, 6H), 2,16–1,83 (м, 5H), 1,83–1,55 (м, 8H), 1,42–1,20 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 593,3.

Пример 498

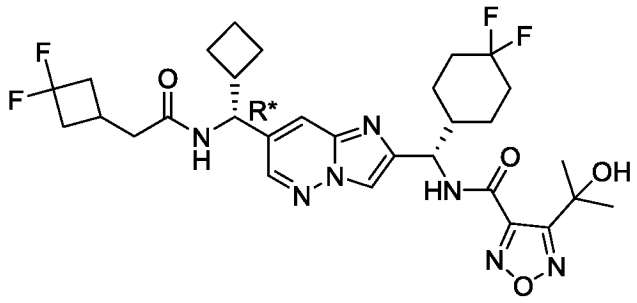
N-((*S*)-(7-((*S**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза промежуточного соединения 173 с использованием *N*-((*S**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 443) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 435) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18, 40–70% MeCN / водный NH_4OH (0,05%)) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,39 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,84 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,68–2,65 (м, 2H), 2,43–2,18 (м, 6H), 2,16–1,88 (м, 5H), 1,84–1,57 (м, 8H), 1,45–1,17 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 593,3.

Пример 499

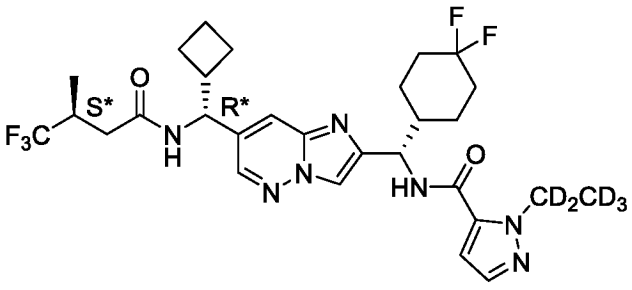
N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



N-((**R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (60 мг, 0,13 ммоль, промежуточное соединение 442) добавляли в одногорлую круглодонную колбу объемом 10 мл, содержащую раствор 6,6-диметилфуро[3,4-*c*][1,2,5]оксадиазол-4(6*H*)-она (21,1 мг, 0,14 ммоль, промежуточное соединение 350), триазабициклодецен (5,20 мг, 0,04 ммоль), брусок для перемешивания и THF (5 мл) при 20 °C в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 75 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат / петролейный эфир), суспендировали в воде (20 мл), замораживали с использованием сухого льда / EtOH, затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,22 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,85 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,69–2,62 (м, 2H), 2,41–2,25 (м, 5H), 2,22–1,85 (м, 6H), 1,79–1,65 (м, 8H), 1,58 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,41–1,24 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 636,2.

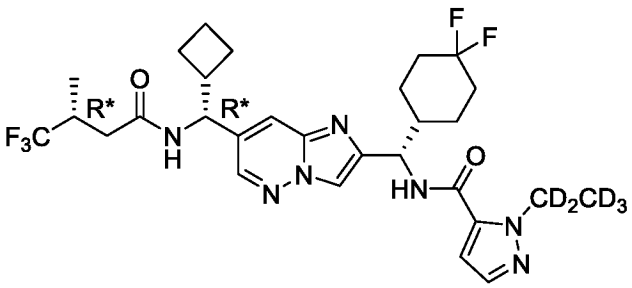
Пример 500

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 501

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

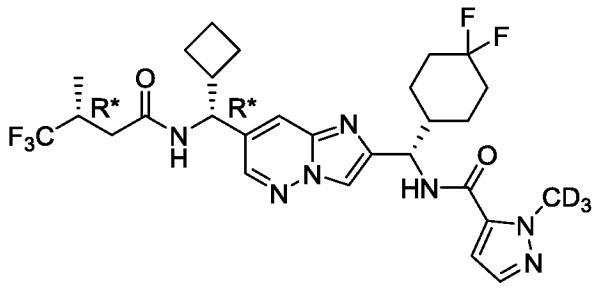


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 63 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклобутил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида (промежуточное соединение 445) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное 204) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, и материал очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (50% этилацетат / петролейный эфир) для получения смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества. Диастереомеры отделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak® IE, 20/80 EtOH (с 0,1%–25% водный NH_3) / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 500, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 501. Пример 500: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 1,6 Гц,

1H), 6,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,82–2,62 (м, 2H), 2,28–2,14 (м, 2H), 2,10–1,87 (м, 4H), 1,85–1,59 (м, 8H), 1,43–1,33 (м, 1H), 1,32–1,13 (м, 2H), 0,97 (д, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 615,3. Пример 501: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,14 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,81–2,63 (м, 2H), 2,28–2,15 (м, 2H), 2,08–1,86 (м, 4H), 1,83–1,57 (м, 8H), 1,42–1,33 (м, 1H), 1,26–1,17 (м, 2H), 1,05 (д, J = 7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 615,3.

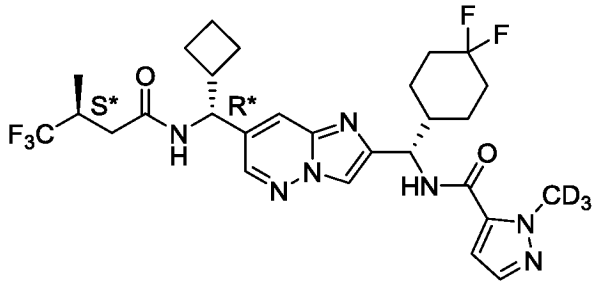
Пример 502

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил((*R**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 503

N-((*S*)-(7-((*R**)-циклобутил((*S**)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

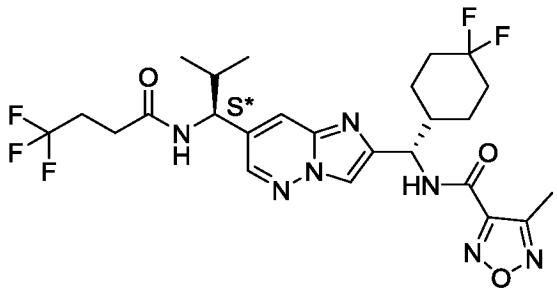


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза промежуточного соединения 63 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина-7-ил)(циклобутил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида (промежуточное соединение 445) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-

ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутанамида, 1-(метил-d_3)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное 435) вместо 2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, и материал очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (50% этилацетат / петролейный эфир) для получения смеси диастереомеров в виде белого твердого вещества. Диастереомеры отделяли СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Daicel Chiralpak® IE, 20/80 EtOH (с 0,1%–25% водный NH_3) / CO_2). Первый элюирующийся изомер представлял собой пример 502, а второй элюирующийся изомер представлял собой пример 503. Пример 502: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,01 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,87 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,81–2,63 (м, 2H), 2,26–2,13 (м, 2H), 2,08–1,88 (м, 4H), 1,83–1,57 (м, 8H), 1,41–1,34 (м, 1H), 1,30–1,22 (м, 2H), 0,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,2. Пример 503: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,01 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,88 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,82–2,64 (м, 2H), 2,28–2,14 (м, 2H), 2,08–1,90 (м, 4H), 1,85–1,60 (м, 8H), 1,37–1,33 (м, 1H), 1,28–1,22 (м, 2H), 1,05 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,2.

Пример 504

N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

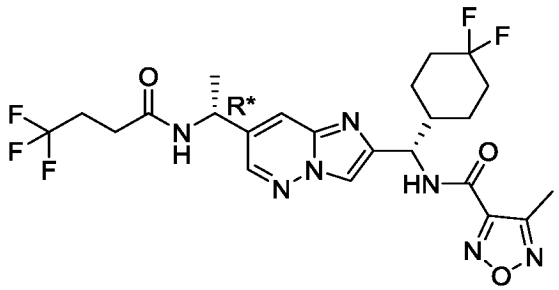


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 515) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-

дифторциклобутил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 4,71–4,67 (м, 1H), 2,46 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 1,33–1,21 (м, 2H), 0,92 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 572,2.

Пример 505

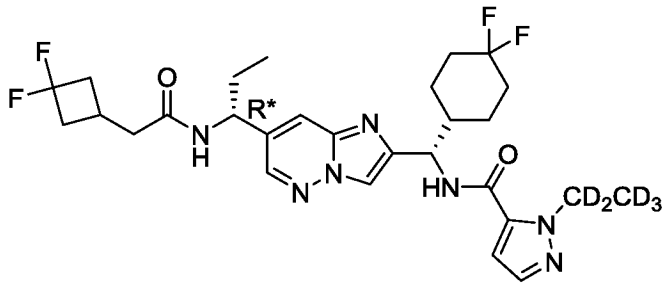
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 519) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 5,18–5,14 (м, 1H), 5,02–4,95 (м, 1H), 2,48–2,42 (м, 6H), 2,17 (м, 1H), 2,11–1,66 (м, 5H), 1,60 (м, 1H), 1,42 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,26 (м, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 544,2.

Пример 506

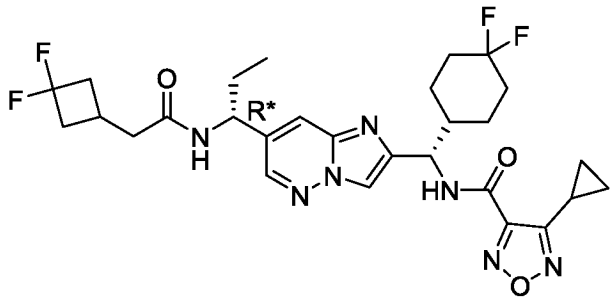
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



N-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (50 мг, 0,11 ммоль, промежуточное соединение 450), TEA (31 мкл, 0,22 ммоль), 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (24 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 204) и DCM (2,5 мл) добавляли во флакон с перемешивающим стержнем. Затем медленно добавляли ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (56 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 19 ч. Реакционную смесь разводили ацетонитрилом, фильтровали и очищали непосредственно с помощью основной обратно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Prep C18, 5 мкм, 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,82–4,71 (м, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,44–2,13 (м, 6H), 2,12–1,56 (м, 8H), 1,45–1,19 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено, 583,2.

Пример 507

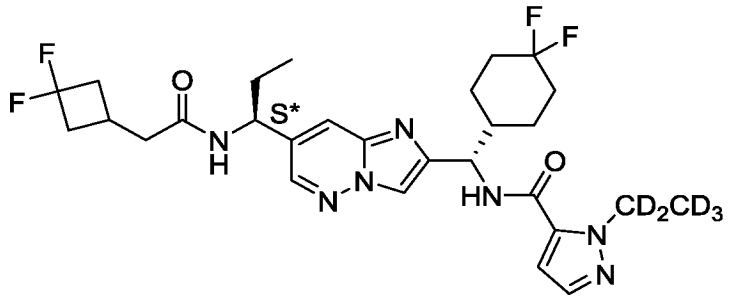
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 506 с использованием 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,22 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,86–4,75 (м, 1H), 2,77–2,59 (м, 2H), 2,48–2,15 (м, 7H), 2,14–1,71 (м, 7H), 1,71–1,58 (м, 1H), 1,51–1,23 (м, 2H), 1,19–1,10 (м, 2H), 1,04–0,96 (м, 2H), 0,92 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,1.

Пример 508

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

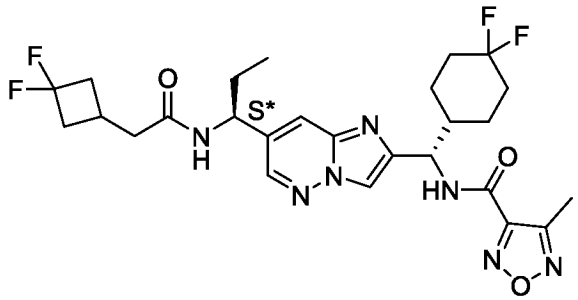


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 451) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-

дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,81–4,72 (м, 1H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,43–2,35 (м, 3H), 2,35–2,12 (м, 3H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,85–1,67 (м, 4H), 1,61 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 1,45–1,19 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 583,2.

Пример 509

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

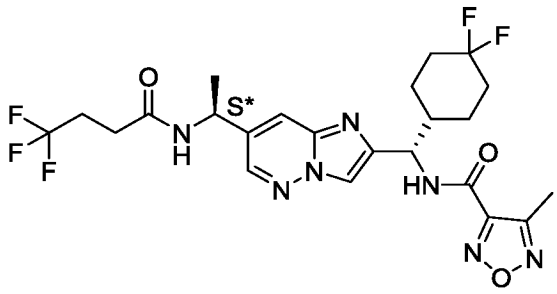


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 451) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 1H), 5,17 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,81–4,72

(м, 1H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,45–2,35 (м, 3H), 2,34–2,23 (м, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 2H), 1,94–1,86 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 4H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 1H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 566,2.

Пример 510

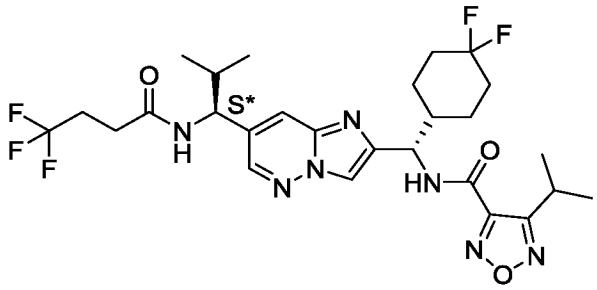
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)этил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 520) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,90–7,85 (м, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 5,02–4,95 (м, 1H), 2,46 (м, 7H), 2,17 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,42 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41–1,33 (м, 1H), 1,27 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 544,2.

Пример 511

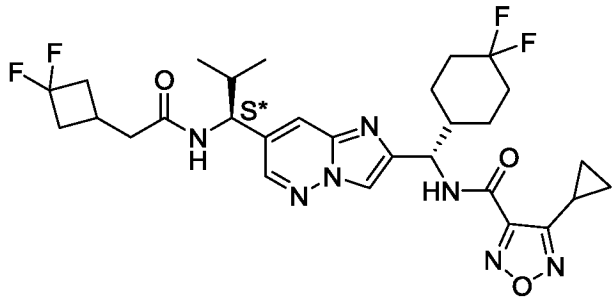
N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Во флакон для микроволновой печи загружали 4-(((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*S**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)карбамоил)-3-изопропил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (302 мг, 0,491 ммоль, промежуточное соединение 516) и толуол (2,45 мл). Флакон запечатывали, затем дегазировали и снова заполняли N_2 (3 раза). Затем по каплям добавляли триметилфосфит (1,15 мл, 9,82 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 16 ч. В этот момент реакционную смесь разводили 1 М водным раствором HCl и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (Gemini® 5 μM, C18, 110 Å, 150 x 21,2 мм, 0–100% MeCN / H_2O (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,90 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (дд, *J* = 8,9, 7,6 Гц, 1H), 4,75 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,58 (гепт, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,58–2,38 (м, 4H), 2,20–2,01 (м, 4H), 2,02–1,95 (м, 1H), 1,82–1,67 (м, 3H), 1,59–1,48 (м, 1H), 1,40 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,04 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,95 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 600,2.

Пример 512

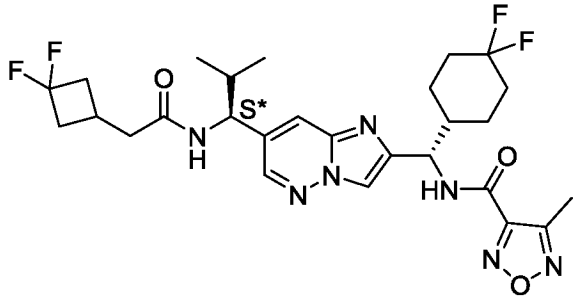
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 517) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,22–5,17 (м, 1H), 4,71–4,65 (м, 1H), 2,69–2,54 (м, 2H), 2,45–2,34 (м, 3H), 2,28 (м, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,05 (м, 3H), 1,91 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,34 (м, 2H), 1,16–1,07 (м, 2H), 0,96 (м, 2H), 0,93 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 606,2.

Пример 513

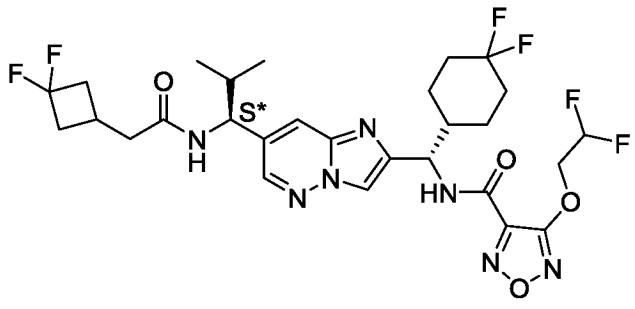
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Во флакон помещали брусок для перемешивания, 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (63 мг, 0,49 ммоль), EtOAc (1,23 мл), ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 0,262 мл), 0,441 ммоль) и DIPEA (0,168 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, за это время добавляли *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид (115 мг, 0,245 ммоль, промежуточное соединение 517). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, после чего ее разводили 0,05 М водным раствором HCl и затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в минимальном количестве DMSO и очищали кислотной препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge CSH 5 мкм C18, 19 x 100 мм, 10–65% MeCN / H_2O (с 0,16% TFA)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,20–5,15 (м, 1H), 4,70–4,65 (м, 1H), 2,70–2,55 (м, 2H), 2,45–2,35 (м, 4H), 2,33–2,14 (м, 3H), 2,09–1,87 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,43–1,22 (м, 2H), 0,92 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,80 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 580,2.

Пример 514

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метилпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

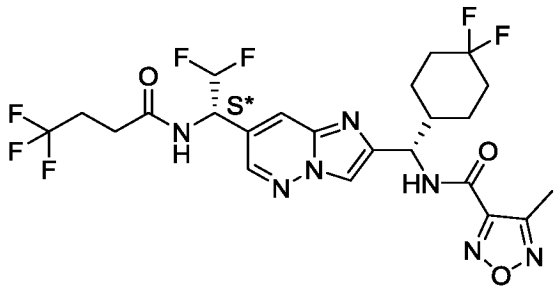


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием 4-(2,2-дифторэтокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 330) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* =

8,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,42 (тт, *J* = 53,6, 3,1 Гц, 1H), 5,16 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,74–4,64 (м, 3H), 2,69–2,55 (м, 2H), 2,44–2,34 (м, 3H), 2,27 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 3H), 1,92–1,69 (м, 3H), 1,62 (м, 1H), 1,33 (м, 2H), 0,93 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,80 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 646,3.

Пример 515

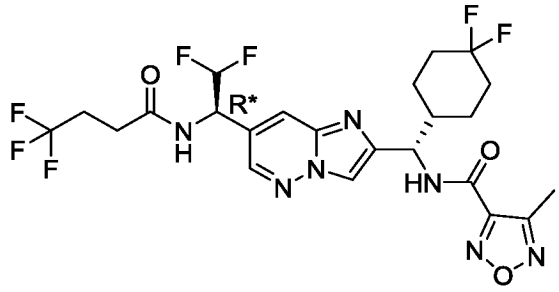
N-((*S*)-(7-((*S**)-2,2-дифтор-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 525) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (первого элюирующегося изомера) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 9,06 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,37 (м, 1H), 5,63–5,52 (м, 1H), 5,23–5,15 (м, 1H), 2,61–2,51 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,18 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,90 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,60 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H), 1,27 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 580,1.

Пример 516

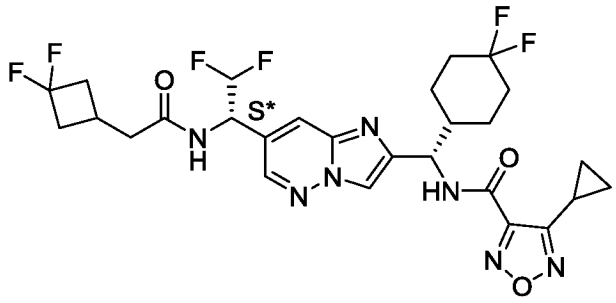
N-((*S*)-(7-((*R**)-2,2-дифтор-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 38 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 525) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифторбутаминада, и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (второго элюирующегося изомера) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 9,07 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,31 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 8,16–8,15 (м, 1H), 6,37 (тд, *J* = 54,9, 3,0 Гц, 1H), 5,62–5,50 (м, 1H), 5,21–5,13 (м, 1H), 2,61–2,51 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,24–2,15 (м, 1H), 2,06–1,87 (м, 3H), 1,86–1,69 (м, 2H), 1,60 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,32–1,22 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 580,1.

Пример 517

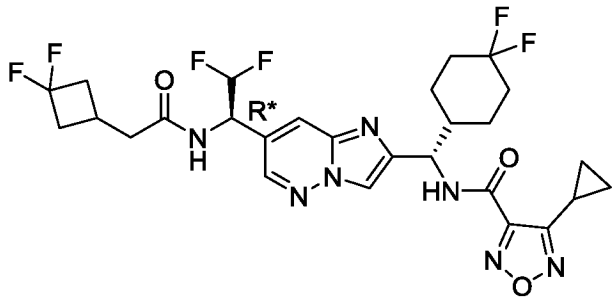
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 526) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (первого элюирующегося изомера) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,94 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,35 (дт, *J* = 2,9, 55,0 Гц, 1H), 5,60–5,47 (м, 1H), 5,23–5,17 (м, 1H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,46–2,37 (м, 1H), 2,34–2,24 (м, 3H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,85–1,69 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,44–1,34 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 1H), 1,15–1,07 (м, 2H), 1,00–0,91 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,2.

Пример 518

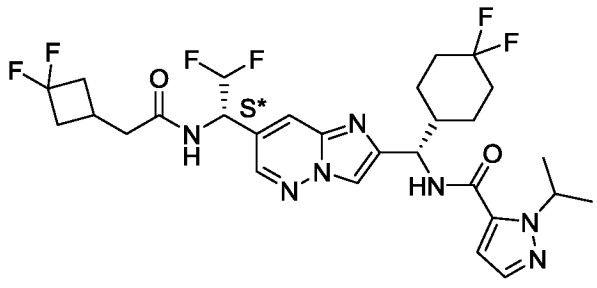
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 526) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (второй элюирующийся изомер) в виде белого порошка. МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,2.

Пример 519

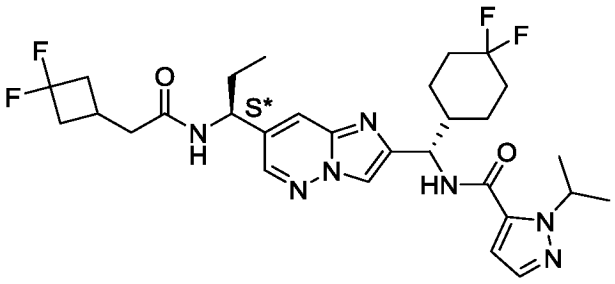
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2,2-дифторэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 513 с использованием *N*-(1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2,2-дифторэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 526) вместо *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида, и 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты. Дополнительную стадию очистки выполняли с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Regis (S,S) Whelk-O® 1, 20 : 80 MeOH / CO_2) для получения указанного в заголовке соединения (первого элюирующегося изомера) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,35 (дт, *J* = 2,8, 55,0 Гц, 1H), 5,60–5,47 (м, 1H), 5,40–5,31 (м, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 2,73–2,57 (м, 2H), 2,44–2,38 (м, 1H), 2,34–2,24 (м, 2H), 2,22–2,12 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,90–1,68 (м, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,43–1,38 (м, 1H), 1,36 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,32 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,30–1,20 (м, 1H), 1,02 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 614,2.

Пример 520

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

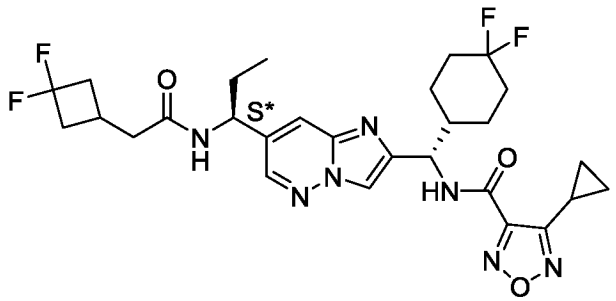


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 451) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и материал очищали препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ

NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41–5,32 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,83–4,71 (м, 1H), 2,71–2,55 (м, 2H), 2,43–2,35 (м, 3H), 2,35–2,22 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 5H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,44–1,20 (м, 8H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,2.

Пример 521

4-циклопропил-*N*-((*S**)-(7-((*R*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

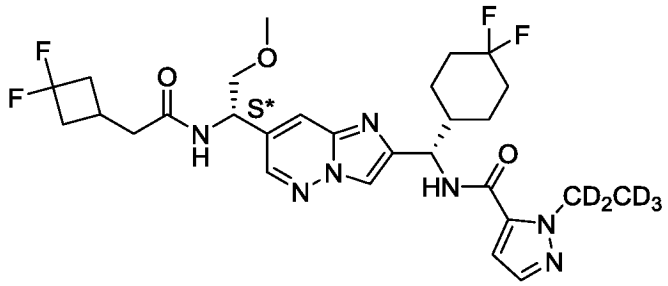


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)пропил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 451) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,22–5,15 (м, 1H), 4,82–4,73 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,44–2,35 (м, 3H), 2,35–2,23 (м, 3H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,10–1,94 (м, 2H), 1,94–1,88 (м, 1H), 1,85–1,69 (м,

4H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,35–1,23 (м, 1H), 1,16–1,08 (м, 2H), 1,00–0,93 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 592,2.

Пример 522

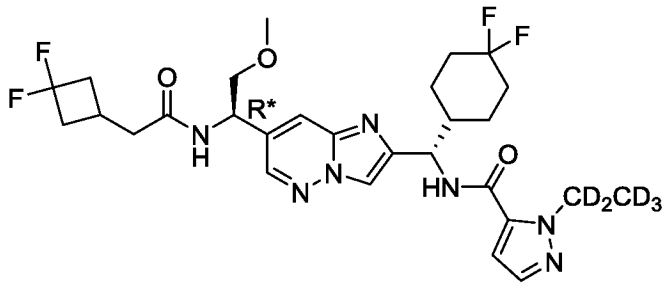
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 458) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57–8,44 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,21–5,04 (м, 2H), 3,65–3,54 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,74–2,57 (м, 2H), 2,46–2,24 (м, 5H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,13–1,93 (м, 2H), 1,93–1,69 (м, 3H), 1,69–1,53 (м, 1H), 1,44–1,32 (м, 1H), 1,32–1,16 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,3.

Пример 523

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

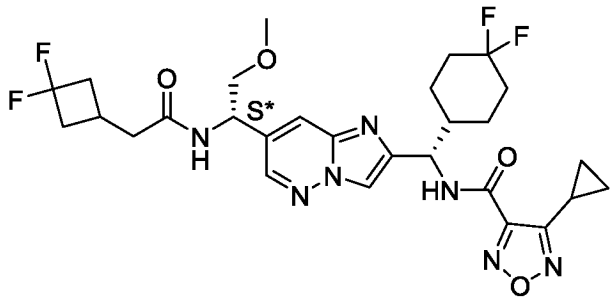


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 458) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,56–8,46 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,20–5,07 (м, 2H), 3,63–3,54 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,72–2,55 (м, 2H), 2,46–2,23 (м, 5H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,92–1,67 (м, 3H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,45–1,32 (м, 1H), 1,32–1,18 (м, 1H).

МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 599,3.

Пример 524

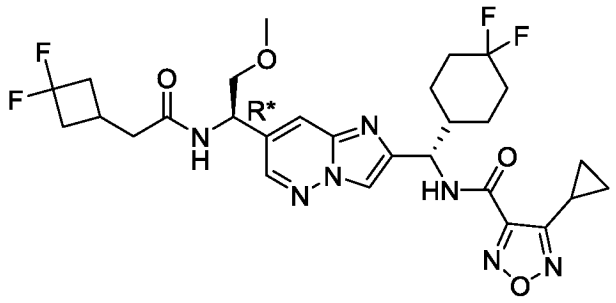
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 458) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH) с последующей препаративной кислой ВЭЖХ (SunFire® Prep C18 5 мкм, колонка 30 x 250 мм, 0–100% ацетонитрила (0,05% TFA) / воды (0,05% TFA)). Требуемые фракции концентрировали и материал очищали элюированием через пробку из диоксида кремния (10% MeOH с 2,0 М аммиаком/DCM). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,58–8,44 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,96–7,90 (м, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 5,16–5,07 (м, 1H), 3,65–3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,75–2,56 (м, 2H), 2,45–2,12 (м, 7H), 2,12–1,67 (м, 5H), 1,67–1,55 (м, 1H), 1,47–1,22 (м, 2H), 1,19–1,07 (м, 2H), 1,01–0,89 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 608,3.

Пример 525

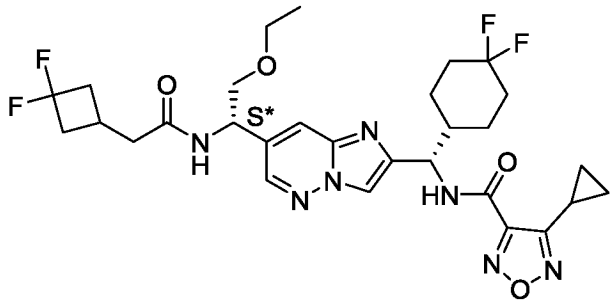
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 457) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH) с последующей препаративной кислой ВЭЖХ (SunFire® Prep C18 5 мкм, колонка 30 x 250 мм, 0–100% ацетонитрила (0,05% TFA) / воды (0,05% TFA)). Требуемые фракции концентрировали и материал очищали элюированием через пробку из диоксида кремния (10% MeOH с 2,0 М аммиаком/DCM). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,57–8,46 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,98–7,86 (м, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 5,16–5,07 (м, 1H), 3,65–3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,73–2,56 (м, 2H), 2,47–2,12 (м, 7H), 2,12–1,68 (м, 5H), 1,68–1,54 (м, 1H), 1,50–1,21 (м, 2H), 1,17–1,08 (м, 2H), 1,00–0,89 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 608,3.

Пример 526

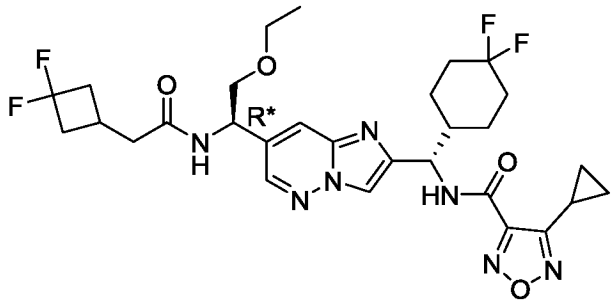
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 465) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,54–8,44 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,24–5,16 (м, 1H), 5,14–5,05 (м, 1H), 3,67–3,56 (м, 2H), 3,52–3,43 (м, 2H), 2,74–2,55 (м, 2H), 2,46–2,12 (м, 7H), 2,12–1,68 (м, 5H), 1,68–1,55 (м, 1H), 1,47–1,21 (м, 2H), 1,17–1,05 (м, 5H), 1,00–0,92 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,3.

Пример 527

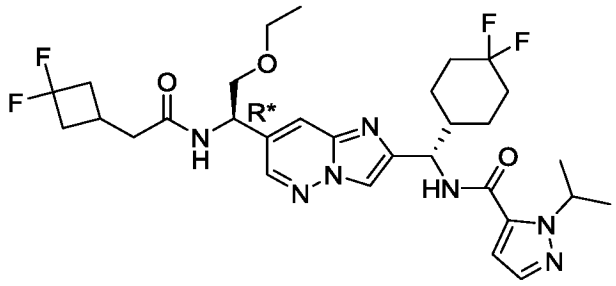
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 464) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0-100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,54–8,44 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,23–5,16 (м, 1H), 5,13–5,06 (м, 1H), 3,66–3,59 (м, 2H), 3,53–3,42 (м, 2H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,45–2,25 (м, 6H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,11–1,70 (м, 5H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,44–1,22 (м, 2H), 1,16–1,05 (м, 5H), 1,04–0,91 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,3.

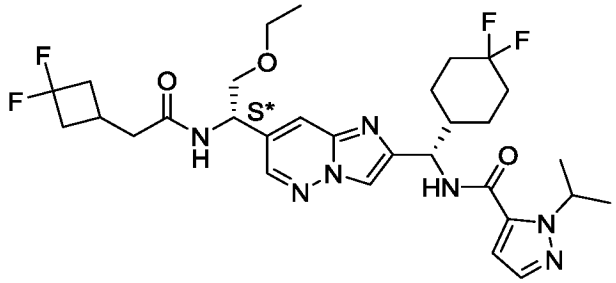
Пример 528

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 529

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

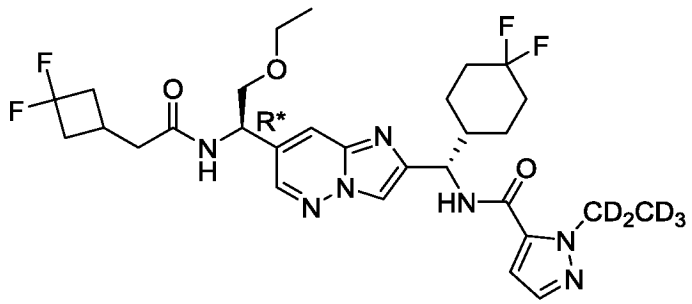


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 173 с использованием смеси *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 464) и *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино (4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 465) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида. Изомеры разделяли посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15:85 MeOH / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений. Пример 528 представлял собой первую элюирущую фракцию, а пример 529 представлял собой вторую элюирущую фракцию. Пример 528: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,53–8,45 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,94–7,89 (м, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,37 (гепт, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,19–5,04 (м, 2H), 3,67–3,58 (м, 2H),

3,53–3,43 (м, 2H), 2,71–2,56 (м, 2H), 2,45–2,11 (м, 6H), 2,11–1,66 (м, 5H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,19 (м, 8H), 1,09 (т, J = 7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 622,3. Пример 529: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,53–8,46 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,32 (м, 1H), 5,19–5,05 (м, 2H), 3,66–3,58 (м, 2H), 3,52–3,43 (м, 2H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,45–2,11 (м, 6H), 2,11–1,67 (м, 5H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,43–1,19 (м, 8H), 1,08 (т, J = 7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,3.

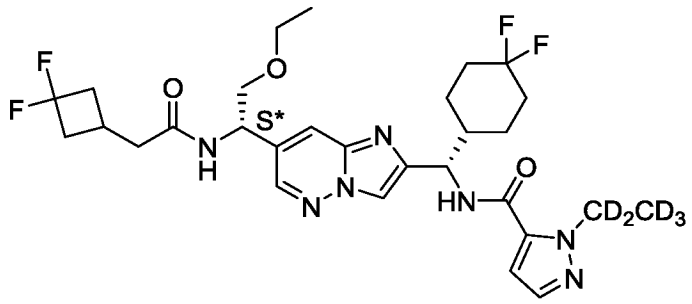
Пример 530

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Пример 531

N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-этоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

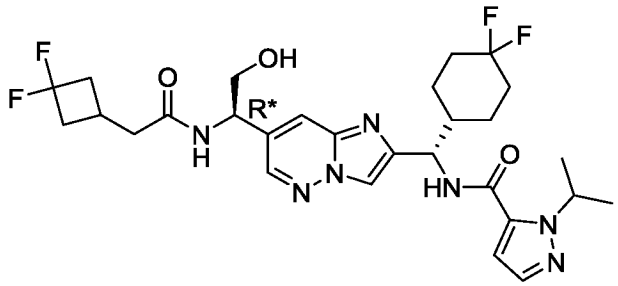


Указанные в заголовке соединения получали как описано для синтеза примера 173 с использованием смеси *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 464) и *N*-((*S**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-этоксиэтил)-2-

(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 465) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Изомеры разделяли посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15:85 MeOH / CO_2) с получением указанных в заголовке соединений. Пример 530 представлял собой первую элюирущую фракцию, а пример 531 представлял собой вторую элюирущую фракцию. Пример 530: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,53–8,42 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,22–5,03 (м, 2H), 3,67–3,57 (м, 2H), 3,52–3,43 (м, 2H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,46–2,12 (м, 6H), 2,11–1,67 (м, 5H), 1,67–1,55 (м, 1H), 1,45–1,19 (м, 2H), 1,09 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 613,4. Пример 531: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,53–8,45 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,20–5,05 (м, 2H), 3,66–3,57 (м, 2H), 3,53–3,42 (м, 2H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,46–2,11 (м, 6H), 2,10–1,67 (м, 5H), 1,66–1,56 (м, 1H), 1,45–1,19 (м, 2H), 1,08 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 613,3.

Пример 532

N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидроксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

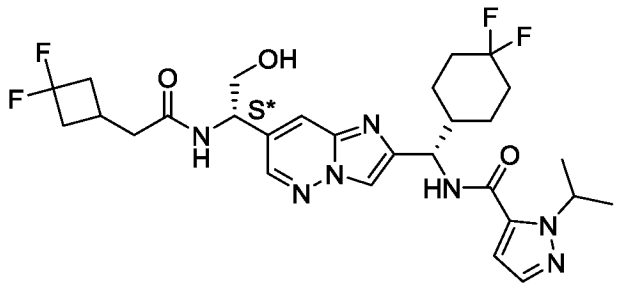


N-((*S*)-(7-((*R**)-2-(бензилокси)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (55 мг, 0,11 ммоль, промежуточное соединение 470) растворяли в этаноле (15 мл) и раствор пропускали по замкнутому кругу через ThalesNano H-cube с использованием каталитического картриджа 10% Pd/C при 1,0 мл/мин, 1 бар H_2 при 60 °C в течение 4 ч. Реакционную

смесь концентрировали досуха и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH / DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40–5,33 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 5,01 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,95–4,89 (м, 1H), 3,70–3,60 (м, 2H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,45–2,36 (м, 3H), 2,36–2,25 (м, 2H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 1H), 1,84–1,69 (м, 2H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,43–1,20 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 594,3.

Пример 533

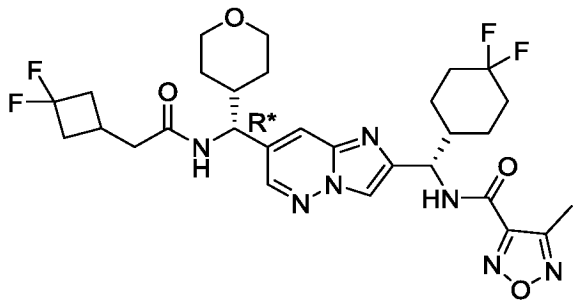
N-((*S*)-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-гидроксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 532 с использованием *N*-((*S*)-(7-((*S**)-2-(бензилокси)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 471) вместо *N*-((*S*)-(7-((*R**)-2-(бензилокси)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,42–5,31 (м, 1H), 5,15 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 5,03–4,99 (м, 1H), 4,95–4,88 (м, 1H), 3,71–3,58 (м, 2H), 2,71–2,57 (м, 2H), 2,47–2,36 (м, 3H), 2,36–2,24 (м, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H), 1,92–1,84 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 2H), 1,65–1,57 (м, 1H), 1,44–1,19 (м, 8H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 594,3.

Пример 534

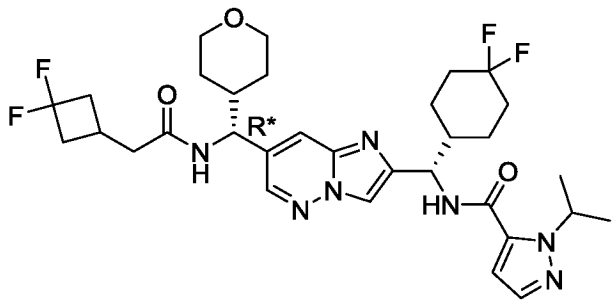
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 249 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 475) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,50–8,42 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,20–5,13 (м, 1H), 4,70 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,27–3,15 (м, 2H), 2,69–2,55 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,44–2,34 (м, 3H), 2,33–2,12 (м, 3H), 2,10–1,87 (м, 4H), 1,84–1,66 (м, 3H), 1,65–1,56 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 3H), 1,21–1,13 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M + H]^+$ получено 622,3.

Пример 535

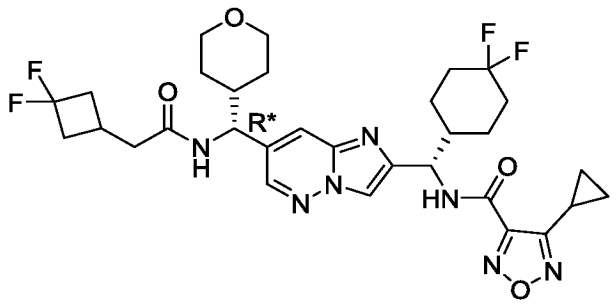
N-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 475) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,50–8,43 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,39–5,33 (м, 1H), 5,15 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,69 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,92–3,74 (м, 2H), 3,27–3,15 (м, 2H), 2,70–2,55 (м, 2H), 2,44–2,32 (м, 3H), 2,33–2,12 (м, 3H), 2,09–1,84 (м, 4H), 1,84–1,66 (м, 3H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,44–1,31 (м, 7H), 1,31–1,21 (м, 3H), 1,20–1,13 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 648,2.

Пример 536

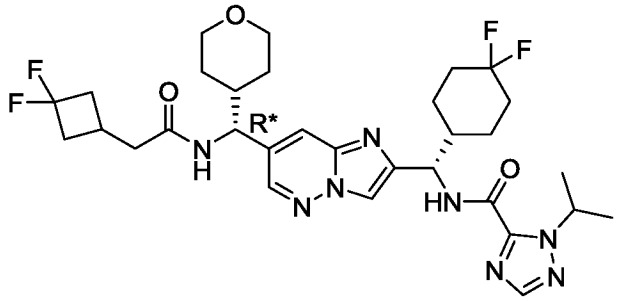
4-циклопропил-*N*-((*S*)-(7-((*R**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 475) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH) с последующей препаративной кислой ВЭЖХ (SunFire® Prep 5 мкм C18, колонка 30 x 250 мм, 0–100% ацетонитрила (0,05% TFA) / воды (0,05% TFA)). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и полученный материал очищали элюированием через пробку с силикагелем (10% MeOH с 2,0 М аммиак / DCM). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,52–8,39 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,70 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,29–3,12 (м, 2H), 2,73–2,55 (м, 2H), 2,45–2,12 (м, 7H), 2,11–1,55 (м, 8H), 1,46–1,07 (м, 7H), 1,03–0,89 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 648,3.

Пример 537

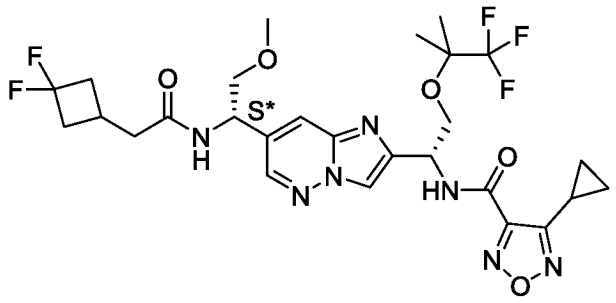
N-((*S*)-(7-((*R**)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)(4,4-дифторциклогексил)метил)-1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R**)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 475) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида и литий 1-изопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение 423) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрила/воды (с 20 мМ NH_4OH) с последующей другой препаративной основной ВЭЖХ (XBridge Prep 5 мкм C18, колонка 19 x 100 мм, 35–70% ацетонитрил (0,17 NH_3) / вода. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,50–8,42 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 5,58–5,51 (м, 1H), 5,14 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,70 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,92–3,86 (м, 1H), 3,80–3,75 (м, 1H), 3,27–3,15 (м, 2H), 2,70–2,56 (м, 2H), 2,45–2,34 (м, 3H), 2,33–1,65 (м, 10H), 1,63–1,55 (м, 1H), 1,45–1,21 (м, 10H), 1,21–1,13 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 649,3.

Пример 538

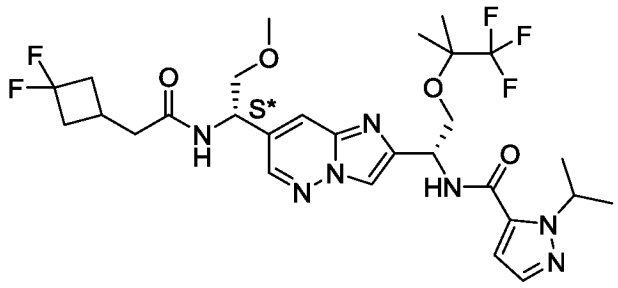
4-циклопропил-*N*-((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 484) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Дополнительная очистка хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата (с 10% MeOH) / гексаны) и СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15 : 85 MeOH / CO_2) давала указанное в заголовке соединение. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,60–8,48 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,46–5,35 (м, 1H), 5,17–5,07 (м, 1H), 4,06–3,90 (м, 2H), 3,65–3,54 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,74–2,58 (м, 2H), 2,46–2,23 (м, 6H), 1,35 (д, *J* = 3,2 Гц, 6H), 1,18–1,12 (м, 2H), 1,04–0,95 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 630,3.

Пример 539

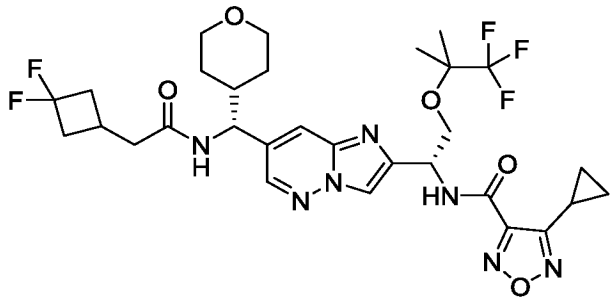
N-((*R*)-1-(7-((S*)-1-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)-2-метоксиэтил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метоксиэтил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 484) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Дополнительную стадию очистки проводили с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15 : 85 MeOH / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,46–5,33 (м, 2H), 5,15–5,08 (м, 1H), 4,04–3,97 (м, 1H), 3,89 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,64–3,54 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,71–2,57 (м, 2H), 2,45–2,23 (м, 5H), 1,46–1,29 (м, 12H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 630,3.

Пример 540

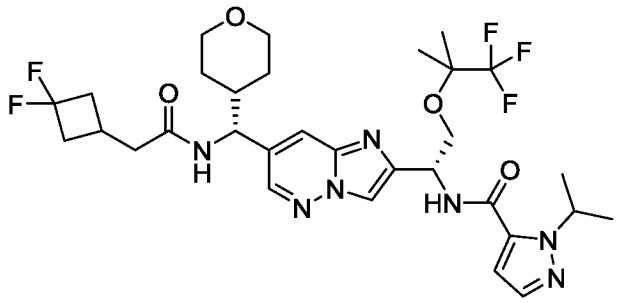
4-циклопропил-*N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 491) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH). Дополнительную стадию очистки проводили с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15 : 85 MeOH / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,53–8,42 (м, 2H), 8,20 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,45–5,35 (м, 1H), 4,71 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,06–3,85 (м, 3H), 3,83–3,71 (м, 1H), 3,29–3,14 (м, 2H), 2,71–2,54 (м, 2H), 2,44–2,19 (м, 6H), 2,00–1,86 (м, 1H), 1,74–1,63 (м, 1H), 1,39–1,21 (м, 8H), 1,20–1,11 (м, 3H), 1,04–0,94 (м, 2H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 670,3.

Пример 541

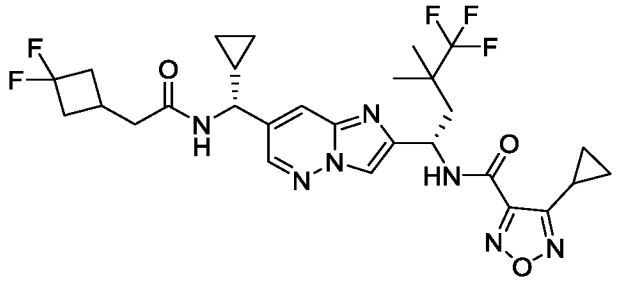
N-((*R*)-1-(7-((*R*)-(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*R*)-1-амино-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 491) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида. Дополнительную стадию очистки проводили с помощью СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (Chiralpak IA, 15 : 85 MeOH / CO_2) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,51–8,43 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,47–5,31 (м, 2H), 4,71 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,06–3,96 (м, 1H), 3,95–3,85 (м, 2H), 3,83–3,73 (м, 1H), 3,30–3,13 (м, 2H), 2,71–2,54 (м, 2H), 2,45–2,18 (м, 5H), 2,00–1,87 (м, 1H), 1,73–1,62 (м, 1H), 1,40–1,20 (м, 14H), 1,20–1,09 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 670,3.

Пример 542

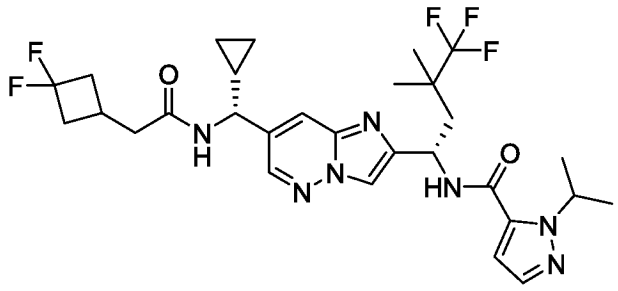
4-циклопропил-*N*-((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-1-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 501) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 570) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и полученный в результате материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH) для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,73 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 1H), 5,51–5,42 (м, 1H), 4,28 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,71–2,57 (м, 2H), 2,45–2,22 (м, 8H), 1,27–1,10 (м, 9H), 1,05–0,93 (м, 2H), 0,62–0,43 (м, 3H), 0,41–0,32 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 610,3.

Пример 543

N-((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

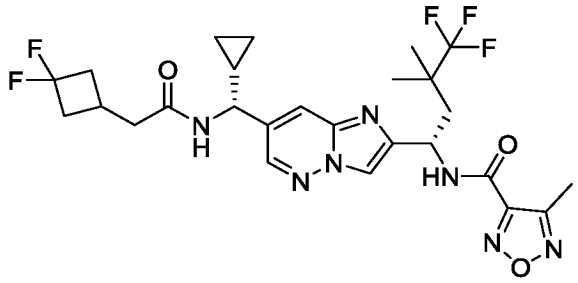


Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-1-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 501) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и полученный материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH) для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц,

1H), 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,50–5,39 (м, 2H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,43–2,17 (м, 7H), 1,37 (дд, J = 6,6, 1,0 Гц, 6H), 1,19 (с, 7H), 0,63–0,44 (м, 3H), 0,41–0,29 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 610,3.

Пример 544

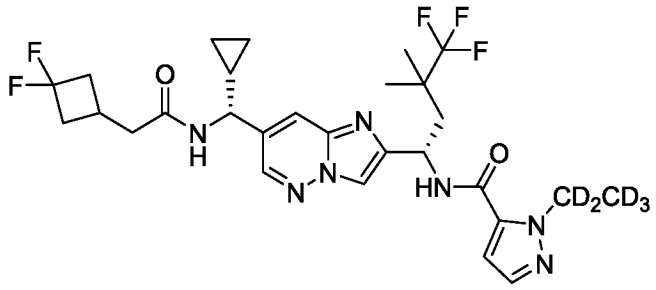
N-((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-1-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 501) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и полученный в результате материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH) для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,50–5,38 (м, 1H), 4,28 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,75–2,56 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,45–2,19 (м, 7H), 1,28–1,13 (м, 7H), 0,65–0,43 (м, 3H), 0,43–0,28 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 584,2.

Пример 545

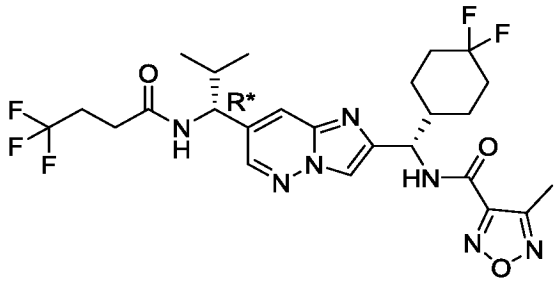
N-((*S*)-1-(7-((*R*)-циклопропил(2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамидо)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)-1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 173 с использованием *N*-((*R*)-(2-((*S*)-1-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида (промежуточное соединение 501) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида, и 1-(этил-d_5)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 204) вместо 1-изопропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, и полученный в результате материал очищали с помощью препаративной основной ВЭЖХ (X-Bridge Prep 5 мкм C18, колонка 50 x 100 мм, 0–100% ацетонитрил / вода (с 20 мМ NH_4OH) для получения указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,02–6,88 (м, 1H), 5,50–5,40 (м, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 2H), 2,45–2,17 (м, 7H), 1,26–1,11 (м, 7H), 0,61–0,43 (м, 3H), 0,42–0,29 (м, 1H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 601,3.

Пример 546

N-((*S*)-(4,4-дифторциклогексил)(7-((*R**)-2-метил-1-(4,4,4-трифторбутанамидо)пропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали как описано для синтеза примера 142 с использованием *N*-((*R**)-1-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-2-метилпропил)-4,4,4-трифторбутаминада (промежуточное соединение 514) вместо *N*-((*R*)-(2-((*S*)-амино(4,4-дифторциклогексил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)(циклопропил)метил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамида для получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 4,71–4,67 (м, 1H), 2,47 (м, 7H), 2,18 (м, 1H), 2,10–1,86 (м, 4H), 1,78 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 1,33–1,21 (м, 1H), 0,93 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) (m/z): $[M+H]^+$ получено 572,2.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ IN VITRO

IL-17A (FLAG-меченый): Анализ нарушения связывания IL-17RA (His-меченого) Eu-HTRF

Антитело, направленное против метки FLAG IL-17A (SEQ ID NO:1), метят хромофором донора HTRF (криптат европия). IL-17A присутствует в виде димера, который «заперт» в этой четвертичной структуре в результате образования внутримолекулярных дисульфидных мостиков, охватывающих петлю. Конструкция IL-17RA, применяемая в анализе, исключает наружную мембранную часть рецептора и слита с С-концевой меткой 10xHis (SEQ ID NO:2). Антитело, направленное против His-метки химеры IL-17RA, метят хромофором-акцептором HTRF (D2). Резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET) зависит от непосредственной близости хромофора-донора к

акцептору, и прерывание связывания между IL-17A и IL-17RA вызывает снижение/потерю FRET. Таким образом, данный анализ позволяет оценить действие соединения на связывание IL-17A и IL-17RA путем контроля интенсивности флуоресценции донора по сравнению с акцептором. Анализ проводят так, как описано ниже.

В каждую лунку 1536-луночного белого малообъемного несвязывающего планшета (Greiner #782904) добавляют 40 нл 2-кратных серийных разведенний раствора соединения, всего 22 точки разведения, затем 2 мкл FLAG-меченого IL-17A в 2-кратной конечной концентрации (2,5 нМ) в растворе PBS + 0,01% Triton-X100 добавляют в каждую лунку. Планшет для анализа кратковременно центрифугируют, затем инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Получают смешанный раствор, содержащий 2x 5 нМ 10HISxIL-17RA, 2x 2,5 нМ Eu-анти-FLAG (CISBIO), 2x 5 нМ D2-анти-HIS (CISBIO) в PBS + 0,01% Triton-X100 + 200 мМ фторида калия (Sigma 60238) и в каждую лунку планшета для анализа добавляют по 2 мкл смеси. Планшет кратковременно центрифугируют, затем инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре. Интенсивность HTRF на длине волны донора (620 нм) и акцептора (665 нм) измеряют с использованием BMG Pherastar. Соотношение между интенсивностями при двух длинах волн рассчитывают и наносят на график в зависимости от концентрации соединения, и данные подгоняют к модели конкуренции с одним сайтом, чтобы получить IC_{50} соединения.

IL-17A действует непосредственно на кератиноциты посредством связывания с димерным рецептором IL-17RA/RC и стимулирует выработку ряда медиаторов воспаления, уровень которых, как известно, повышен в ткани, пораженной псориазом. Низкомолекулярные ингибиторы IL-17A, которые блокируют взаимодействие IL-17A с IL-17R, будут ингибировать передачу сигналов IL-17A в его клетках-мишенях, таких как кератиноциты. Функциональную активность соединения оценивают по его воздействию на индуцированное IL-17A продуцирование G-CSF в нормальных кератиноцитах человека (NHK).

Анализ на NHK

Взрослые нормальные кератиноциты человека культивируют в среде для выращивания кератиноцитов (Lonza) в колбе до достижения ~ 90% слияния, затем клетки переносят в 384-луночный планшет при плотности 3000–4000 клеток/лунку. Рекомбинантный

человеческий IL-17A (Gibco PHC9174) предварительно инкубируют с титрованным соединением или DMSO в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляют в планшет для культивирования клеток. Конечная концентрация IL-17A составляет 5 нг/мл и DMSO составляет 0,2% в культуре, содержащей 5% FBS. Клетки культивируют/обрабатывают в течение 24 ч при 37 °C. Собирают супернатанты и измеряют продуцирование G-CSF с помощью технологии HTRF с использованием набора Human G-CSF (CisBio). Концентрацию G-CSF экстраполировали из стандартной кривой, и IC_{50} определяли с использованием GraphPad Prism. Жизнеспособность клеток также оценивают с использованием набора CellTiter-Glo (Promega), и действие соединения на жизнеспособность клеток сравнивают с контролем DMSO.

В случаях, когда соединение испытывали более одного раза, показанное значение IC_{50} представляет собой простое среднее измеренных значений.

Таблица 3

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
1	0,18	0,30
2	7,6	> 20
3	0,097	0,30
4	0,10	0,37
5	1,1	1,9
6	0,29	0,57
7	4,9	> 20
8	0,22	0,36
9	8,3	> 20
10	0,21	0,044
11	0,69	1,4
12	0,085	0,18
13	7,6	20
14	0,12	0,050
15	1,9	4,8
16	0,13	0,13
17	1,3	1,2
18	0,19	0,42
19	3,9	3,8
20	0,16	0,65
21	0,23	0,72
22	0,14	0,32
23	0,054	0,082
24	0,063	0,084
25	0,071	0,35
26	0,068	0,23
27	0,10	0,65
28	0,090	0,39
29	0,046	0,37

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
30	0,34	1,0
31	0,36	1,3
32	0,14	0,24
33	4,5	> 20
34	0,18	0,064
35	0,12	0,20
36	0,14	0,12
37	0,23	0,63
38	0,078	0,40
39	0,11	0,43
40	0,41	1,2
41	0,35	2,0
42	0,41	2,2
43	0,24	0,72
44	0,74	1,4
45	0,24	0,71
46	0,13	0,64
47	0,18	0,64
48	0,063	0,16
49	0,095	0,11
50	0,35	1,0
51	12	~18
52	0,28	0,67
53	11	> 20
54	0,32	0,71
55	0,10	0,21
56	0,17	0,73
57	0,22	0,77
58	0,081	0,27
59	0,42	3,6
60	0,39	3,5
61	0,19	1,2
62	0,83	~4,0
63	0,13	0,20
64	0,63	2,0
65	0,11	0,072
66	0,23	3,5
67	0,082	0,18
68	0,15	0,25
69	0,11	0,055
70	0,049	0,11
71	0,10	0,18
72	0,078	0,086
73	1,9	~15
74	0,12	0,058
75	0,050	0,092
76	0,067	0,067

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
77	0,050	0,060
78	0,26	0,33
79	0,084	0,15
80	17	> 20
81	5,6	> 20
82	3,0	> 20
83	0,033	0,060
84	0,080	0,16
85	0,25	0,34
86	0,21	0,35
87	0,033	0,095
88	0,056	0,11
89	0,043	0,065
90	1,5	~20
91	0,092	0,12
92	0,11	0,14
93	0,15	0,28
94	0,11	0,15
95	0,10	0,26
96	0,37	2,2
97	5,4	> 20
98	0,77	2,3
99	0,057	0,060
100	0,16	0,085
101	0,039	0,16
102	0,12	0,27
103	0,11	0,37
104	0,090	0,55
105	0,11	0,55
106	0,13	0,83
107	0,15	0,97
108	0,91	> 20
109	0,44	20
110	0,41	> 20
111	0,052	0,41
112	0,12	0,16
113	0,43	0,40
114	2,1	0,37
115	0,19	0,14
116	0,10	0,21
117	0,049	0,12
118	0,25	0,37
119	0,096	0,036
120	0,048	0,15
121	0,088	0,11
122	0,11	0,22
123	0,055	0,13

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
124	0,11	0,69
125	0,037	0,078
126	0,046	0,084
127	0,040	0,10
128	0,032	0,096
129	0,051	0,25
130	0,27	0,39
131	0,087	0,10
132	0,22	0,26
133	0,15	0,36
134	0,18	0,11
135	0,11	0,23
136	0,40	0,79
137	14	> 20
138	0,78	1,3
139	0,73	0,69
140	0,070	0,089
141	0,13	0,20
142	0,034	0,14
143	0,13	0,45
144	1,4	7,0
145	0,65	0,30
146	0,68	0,71
147	1,7	> 20
148	0,94	1,7
149	0,24	0,51
150	1,3	> 20
151	0,067	0,20
152	0,032	0,18
153	0,42	0,48
154	0,43	0,64
155	0,13	0,053
156	0,013	0,060
157	0,036	0,15
158	0,048	0,21
159	0,10	0,26
160	0,073	0,27
161	0,061	0,31
162	0,15	0,94
163	0,12	0,10
164	0,055	0,13
165	0,052	0,13
166	0,057	0,13
167	0,037	0,16
168	0,038	0,19
169	0,037	0,20
170	0,041	0,22

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
171	0,048	0,32
172	0,044	0,32
173	0,060	0,34
174	0,080	0,39
175	0,080	0,40
176	0,11	0,42
177	0,053	0,44
178	0,067	0,45
179	0,045	0,45
180	0,13	0,45
181	0,080	0,46
182	0,085	0,51
183	0,069	0,52
184	0,11	0,59
185	0,045	0,69
186	0,11	0,72
187	0,26	0,73
188	0,15	0,75
189	0,23	0,81
190	0,22	0,82
191	0,29	1,1
192	0,24	1,2
193	0,50	1,3
194	0,14	1,6
195	0,58	1,6
196	0,48	1,7
197	0,30	1,7
198	0,41	1,8
199	0,23	2,0
200	0,76	2,2
201	0,47	2,2
202	0,44	2,3
203	0,19	2,7
204	0,32	3,3
205	0,39	3,7
206	0,54	4,0
207	1,8	8,4
208	5,3	> 20
209	1,4	> 20
210	0,62	> 20
211	4,3	> 20
212	13	> 20
213	0,45	20
214	2,9	> 20
215	2,0	> 20
216	1,6	> 20
217	4,6	> 20

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
218	2,0	> 20
219	2,1	> 20
220	15	> 20
221	16	> 20
222	1,0	> 20
223	2,9	> 20
224	1,7	> 20
225	9,5	> 20
226	2,5	> 20
227	0,90	20
228	1,0	> 20
229	1,2	> 20
230	2,0	> 20
231	0,32	> 20
232	0,043	0,065
233	0,047	0,051
234	0,085	0,052
235	0,10	0,22
236	0,046	0,36
237	0,052	0,088
238	0,19	0,83
239	0,43	1,3
240	0,13	0,21
241	3,4	> 20
242	1,3	0,79
243	0,089	0,27
244	0,14	0,12
245	0,14	0,29
246	0,090	0,041
247	0,062	0,19
248	0,049	0,037
249	0,024	0,098
250	0,098	0,39
251	0,20	0,77
252	0,64	7,7
253	0,22	0,76
254	0,29	0,20
255	0,17	0,60
256	0,056	0,25
257	0,11	0,12
258	0,13	0,046
259	0,12	0,62
260	0,12	0,18
261	0,13	0,43
262	0,12	0,12
263	0,21	1,8
264	0,048	0,35

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
265	0,21	1,1
266	0,056	0,29
267	0,087	0,35
268	0,75	3,0
269	2,0	20
270	0,15	0,038
271	0,14	0,067
272	0,086	0,29
273	0,16	0,071
274	0,33	0,95
275	0,17	0,15
276	0,15	0,14
277	0,18	0,69
278	1,1	2,5
279	0,036	0,064
280	0,054	0,12
281	0,024	0,026
282	0,16	0,42
283	0,31	0,69
284	0,22	0,92
285	0,12	0,34
286	0,31	7,5
287	0,14	0,41
288	0,071	0,20
289	0,037	0,023
290	0,083	0,22
291	0,37	4,0
292	0,22	0,87
293	0,16	0,54
294	0,086	0,038
295	0,15	0,71
296	0,022	0,050
297	0,031	0,087
298	0,25	0,61
299	0,30	0,84
300	0,11	0,32
301	0,053	0,056
302	1,2	> 20
303	0,25	0,28
304	0,62	0,91
305	0,14	1,1
306	0,21	1,5
307	0,11	0,42
308	0,20	1,7
309	0,10	0,29
310	0,17	0,22
311	0,21	0,33

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
312	0,37	3,2
313	0,16	0,48
314	0,56	2,1
315	13	> 20
316	0,24	0,70
317	9,9	> 20
318	0,27	0,48
319	0,066	0,33
320	0,074	0,062
321	0,017	0,032
322	0,31	0,096
323	0,12	0,67
324	0,061	0,30
325	0,091	0,30
326	0,12	1,1
327	0,20	0,89
328	2,4	> 20
329	0,93	2,2
330	0,56	2,2
331	0,31	1,5
332	1,5	12
333	0,18	0,62
334	4,4	> 20
335	7,5	> 20
336	5,0	> 20
337	3,5	> 20
338	0,36	2,0
339	0,077	0,19
340	8,6	> 20
341	4,8	> 20
342	0,34	1,4
343	0,17	0,43
344	0,052	0,23
345	0,18	0,67
346	0,15	0,44
347	0,47	1,6
348	0,069	0,22
349	0,42	1,7
350	0,27	0,66
351	2,6	–
352	0,12	0,19
353	0,63	0,97
354	0,73	2,7
355	19	–
356	0,52	7,8
357	0,95	2,5
358	0,45	2,1

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
359	1,1	10
360	2,7	> 20
361	0,21	1,7
362	4,2	> 20
363	0,64	1,1
364	2,1	> 20
365	1,2	> 20
366	2,4	> 20
367	0,24	0,63
368	1,6	9,8
369	0,14	0,53
370	0,14	0,47
371	0,14	0,45
372	0,12	0,74
373	0,062	0,24
374	0,046	0,24
375	0,043	0,17
376	0,079	0,28
377	0,060	0,085
378	0,055	0,095
379	0,017	0,030
380	0,048	0,030
381	0,027	0,031
382	0,051	0,011
383	0,051	0,019
384	0,066	0,031
385	0,035	0,032
386	0,069	0,23
387	–	0,072
388	0,085	0,10
389	0,056	0,029
390	0,086	0,13
391	0,043	0,047
392	–	0,037
393	0,094	0,12
394	0,20	0,24
395	0,048	0,17
396	0,050	0,19
397	0,12	0,60
398	0,042	0,071
399	0,31	0,094
400	0,049	0,035
401	0,15	0,057
402	0,11	0,11
403	0,063	0,17
404	0,18	0,058
405	0,10	0,35

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
406	0,077	0,29
407	0,24	0,097
408	0,054	0,37
409	0,085	0,14
410	0,12	0,23
411	0,078	0,049
412	> 50	> 20
413	0,061	0,17
414	0,057	0,73
415	0,073	0,50
416	0,062	0,55
417	0,068	0,41
418	4,6	> 20
419	1,3	> 20
420	–	4,1
421	0,098	0,043
422	0,26	0,082
423	0,078	0,13
424	0,047	0,040
425	0,099	0,020
426	0,34	0,10
427	0,10	0,37
428	0,37	0,12
429	2,0	> 20
430	1,6	12
431	3,8	> 20
432	3,7	> 20
433	1,3	> 20
434	3,3	> 20
435	3,8	> 20
436	1,3	> 20
437	3,8	> 20
438	0,47	8,0
439	0,099	0,15
440	0,092	0,059
441	–	1,1
442	–	0,60
443	–	0,52
444	2,3	11
445	5,8	> 20
446	0,71	8,8
447	0,30	1,1
448	0,035	0,012
449	0,028	0,0047
450	0,81	1,7
451	0,12	0,83
452	0,10	0,57

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
453	0,15	3,9
454	0,32	3,4
455	0,13	0,85
456	0,78	> 20
457	1,2	2,9
458	7,8	> 20
459	1,3	> 20
460	0,11	1,1
461	1,6	> 20
462	0,14	1,1
463	0,094	0,38
464	–	0,63
465	0,92	1,6
466	0,034	0,21
467	0,058	0,36
468	0,75	1,7
469	1,2	> 20
470	0,054	0,11
471	0,38	2,3
472	45	> 20
473	8,5	> 20
474	0,041	0,13
475	0,13	0,33
476	0,13	0,39
477	0,29	1,4
478	0,45	0,85
479	0,19	0,43
480	0,14	0,47
481	–	0,47
482	–	0,076
483	0,075	0,38
484	0,55	4,6
485	0,92	0,31
486	0,30	1,1
487	0,045	0,0060
488	0,095	0,22
489	0,054	0,14
490	0,15	0,067
491	0,039	0,085
492	0,065	0,095
493	0,079	0,12
494	1,0	> 20
495	0,040	0,30
496	0,69	10
497	0,091	0,15
498	0,38	20
499	0,18	0,16

Пример	HTRF IC_{50} (μM)	NHK IC_{50} (μM)
500	0,15	0,14
501	0,12	0,095
502	0,16	0,40
503	0,10	0,13
504	0,046	0,093
505	5,4	> 20
506	0,20	0,13
507	0,056	0,042
508	1,2	10
509	1,9	> 20
510	0,083	0,44
511	0,046	0,021
512	0,030	0,035
513	0,074	0,15
514	0,087	0,042
515	–	0,14
516	1,9	> 20
517	0,046	0,045
518	–	2,9
519	0,19	0,053
520	0,66	5,0
521	0,39	8,0
522	2,2	3,6
523	0,27	0,11
524	0,38	3,7
525	0,059	0,042
526	0,32	1,2
527	0,057	0,11
528	0,90	2,4
529	0,34	0,12
530	0,98	4,6
531	0,22	0,11
532	1,5	2,8
533	0,48	0,15
534	0,096	0,070
535	0,44	0,089
536	0,049	0,012
537	0,15	0,15
538	0,024	0,080
539	0,13	0,078
540	0,014	0,0096
541	0,13	0,029
542	0,052	0,046
543	0,18	0,072
544	0,12	0,24
545	0,17	0,15
546	0,64	> 20

Несмотря на то что приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

Все документы, процитированные в настоящем документе, включены путем ссылки.

SEQ ID NO: 1

Название: IL-17A-Flag

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGSGSGSLEVLFQGPGITIPRNP
GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSV
IWEAQCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTC
VTPIVHHVQ

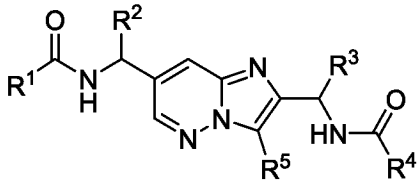
SEQ ID NO: 2

Название: IL-17RA

MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNL
TPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLC
VRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVP
DCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHM
ENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLTLRNLKGCCRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHS
ATVSCPEMPDTPEPIPDYMPLWGSGGHHHHHHHHHH*

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
(ИСПРАВЛЕННАЯ)

1. Соединение формулы **I**:



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a};

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -O$C_{(1-3)}$алкил или -O$C_{(3-4)}$циклоалкил, где -O$C_{(1-3)}$алкильные и -O$C_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -O$C_{(1-3)}$алкила

и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$ циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

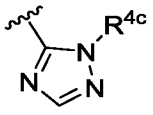
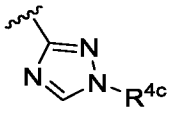
альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего

1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

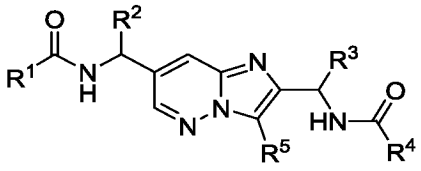
где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

2. Соединение формулы **I'**:

 (I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил или 5–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где 5–6-членный гетероциклил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил или 6-членный гетероцикл, имеющий 1–2 атомов кислорода; где -$C_{(1-4)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{2a}; и где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^{1a}, R^{1b} и R^{2a} независимо друг от друга представляют фтор, -$C_{(3-5)}$циклоалкил, -CN, -OH, -$OC_{(1-3)}$алкил или -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, где -$OC_{(1-3)}$алкильные и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или -$C_{(1-4)}$алкил, который не замещен или замещен одним-шестью атомами фтора;

R^3 представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил или -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(3-6)}$алкил и -$C_{(1-2)}$алкил-O-$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-пятью группами R^{3a}, каждая из которых независимо выбрана из фтора, -CH_3 -CHF_2, -CF_3, OH и =O;

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5–6-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R^{4c1})(R^{4c2}), -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}), -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий

от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

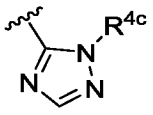
R^{4c1}, R^{4c2}, R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

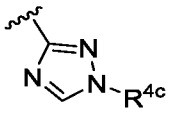
альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


и

когда R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил, замещенный гетероарил не замещен в пара-положении.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил, $C_{(3-6)}$циклоалкил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^{1a} и R^{1b} независимо друг от друга представляют собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -$C_{(1-2)}$алкил, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил;

R^3 представляет собой -$C_{(5-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, фенил или 5-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена и -$C_{(1-4)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$ или -$C_{(0-2)}$алкил-$N(C_{(1-4)}$алкил$)C(O)(C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

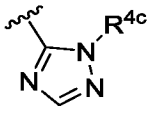
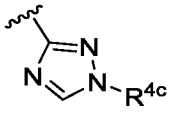
R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

причем:

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

4. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-$C_{(1-3)}$перфторалкил, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1b}; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1c};

R^{1a} и R^{1b} независимо друг от друга представляют собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

каждая R^{1c} независимо представляет собой -$C_{(1-2)}$алкил, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил; где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^3 представляет собой -$C_{(5-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, фенил или 5-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где $C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}, каждая из которых независимо выбрана из галогена и -$C_{(1-4)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4b}, каждая из которых независимо выбрана из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–

2 гетероатома, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

где 5-членный гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$ или -$C_{(0-2)}$алкил-$N(C_{(1-4)}$алкил$)C(O)(C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

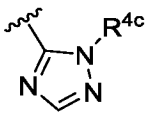
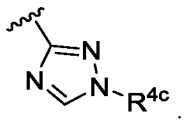
R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой -$C_{(1-6)}$алкил, -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$CH_2C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где пиперидинил не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил;

R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4 представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил, спирооктанил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил; где $C_{(3-4)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена и -$C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним или тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

причем пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

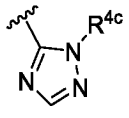
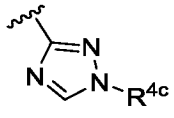
каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и гетероциклическая группа не замещены или замещены от одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

6. Соединение по п. 2 или п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $C_{(1-6)}$алкил, -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-циклопропил-CF_3, пирролидинил или пиперидинил;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где пирролидинил и пиперидинил не замещены или замещены -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH, -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$ или фтор;

R^2 представляет собой H, -$C_{(3-5)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил; где -$C_{(3-5)}$циклоалкил не замещен или замещен -CN;

R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

R^4 представляет собой -$C_{(3-4)}$циклоалкил, спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил, спирооктанил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил; где $C_{(3-4)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена и -$C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила, -$C_{(1-4)}$алкила и 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, причем -$OC_{(1-3)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил и -$C_{(1-$

$_{4)}$алкил не замещены или замещены одним или тремя атомами фтора, и при этом гетероциклил не замещен или замещен 1 оксо;

причем пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

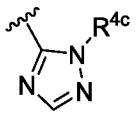
каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и гетероциклическая группа не замещены или замещены от одной-четырьмя группами R^{4d};

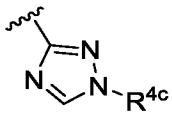
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

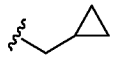
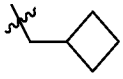
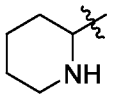
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


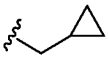
.

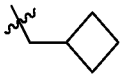
7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

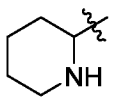
R^1 представляет собой -$C_{3–5}$ алкил,  ,  , или 

;

где -$C_{(3-5)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

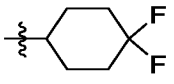
где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора; и

где 

не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из фтора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил не замещен или замещен $C_{(1-3)}$алкилом, причем $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

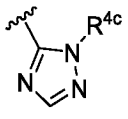
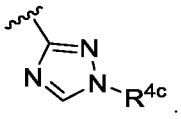
где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил или 1,2,5-тиадиазолил замещены или не замещены одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

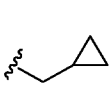
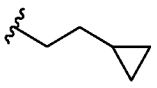
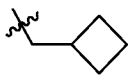
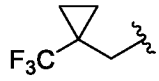
каждая R^{4d} независимо представляет собой $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, или фтор; и

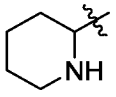
R^5 представляет собой водород или фтор;

где

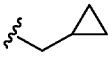
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой  или  .

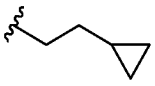
8. Соединение по любому из пп. 2, 4 или 6, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

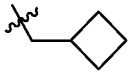
R^1 представляет собой -$C_{(3–5)}$ алкил,  ,  ,  , 

или  ;

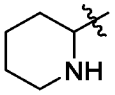
где -$C_{(3-5)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

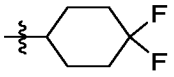
где  не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

и

где  не замещен или замещен -$C_{(1-2)}$алкилом, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из фтора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где фенил не замещен или замещен одной-двумя группами, выбранными из хлора и $C_{(1-2)}$алкила, который не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где 1,2,3-тиадиазолил не замещен или замещен $C_{(1-3)}$алкилом, причем $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил или 1,2,5-тиадиазолил замещены или не замещены одной или двумя группами R^{4c};

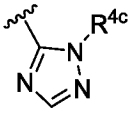
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-4)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-4)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

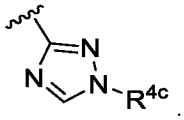
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород или фтор;

где

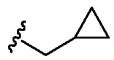
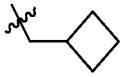
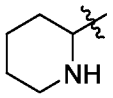
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


.

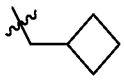
9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

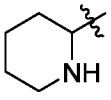
R^1 представляет собой -C_{3-5} алкил,  ,  , или 

;

где -$C_{(3-5)}$алкил замещен одной-шестью группами R^{1a};

где  не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

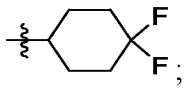
где  замещен двумя атомами фтора; и

где 

замещен -CF_3;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил;

R^3 представляет собой циклогексил или 

;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора и $C_{(1)}$алкила, который не замещен или замещен тремя атомами фтора;

причем фенил не замещен или замещен -хлором или -$C_{(1-2)}$алкилом;

где 1,2,3-тиадиазолил и 1,2,5-тиадиазолил замещены $C_{(2-3)}$алкилом;

где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил и имидазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

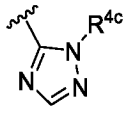
каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

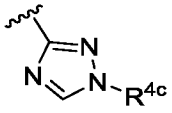
каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород;

где

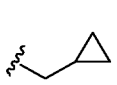
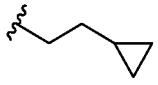
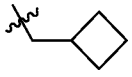
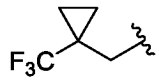
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

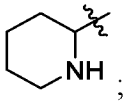


или


.

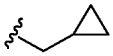
10. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6 или 8, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

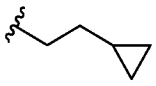
R^1 представляет собой -$C_{(3-5)}$ алкил,

,

,

,


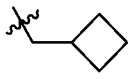
или


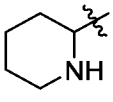
;

где -$C_{(3-5)}$алкил замещен одной-шестью группами R^{1a};

где

не замещен или замещен одним-двумя атомами фтора;

где

не замещен или замещен одним-четырьмя атомами фтора;

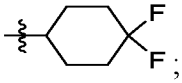
где

замещен двумя атомами фтора; и

где


замещен -CF_3;

каждая R^{1a} независимо представляет собой -OH или фтор;

R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN;

R^3 представляет собой циклогексил или  ;

R^4 представляет собой циклопропил, спиропентанил, спирогексанил, фенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил;

где циклопропил замещен одной-двумя группами, выбранными из фтора и $C_{(1)}$алкила, который не замещен или замещен тремя атомами фтора;

причем фенил не замещен или замещен -хлором или -$C_{(1-2)}$алкилом;

где 1,2,3-тиадиазолил и 1,2,5-тиадиазолил замещены $C_{(2-3)}$алкилом;

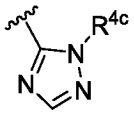
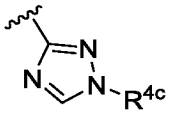
где пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, триазолил, тетразолил и имидазолил замещены одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил или -$C_{(1-3)}$алкил, где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d};

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, или фтор; и

R^5 представляет собой водород;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой  или  .

11. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

R^1 представляет собой -$C_{(3-6)}$алкил, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или 6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 атомов азота;

где -$C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной-тремя группами R^{1b}; и

где 6-членный гетероциклил замещен одной группой R^{1c};

каждая R^{1a} независимо представляет собой фтор или –OH;

каждая R^{1b} независимо представляет собой фтор;

R^{1c} представляет собой $–C_{(1-4)}$алкил, замещенный от одного до трех атомов фтора.

12. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $–C_{(3-6)}$алкил, $-C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил или $-C_{(1-2)}$алкил-циклопропил-CF_3;

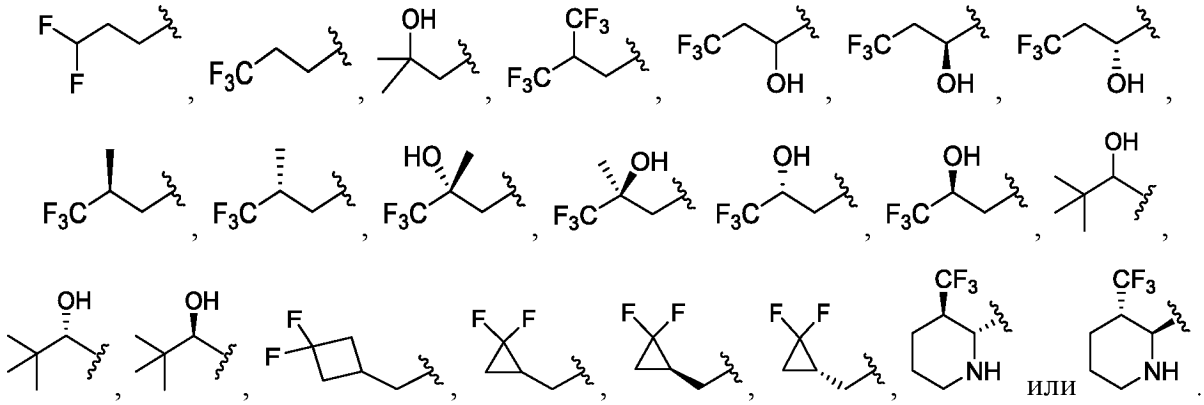
где $-C_{(1-6)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами R^{1a};

где $-C_{(1-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил не замещен или замещен одной или двумя группами R^{1b};

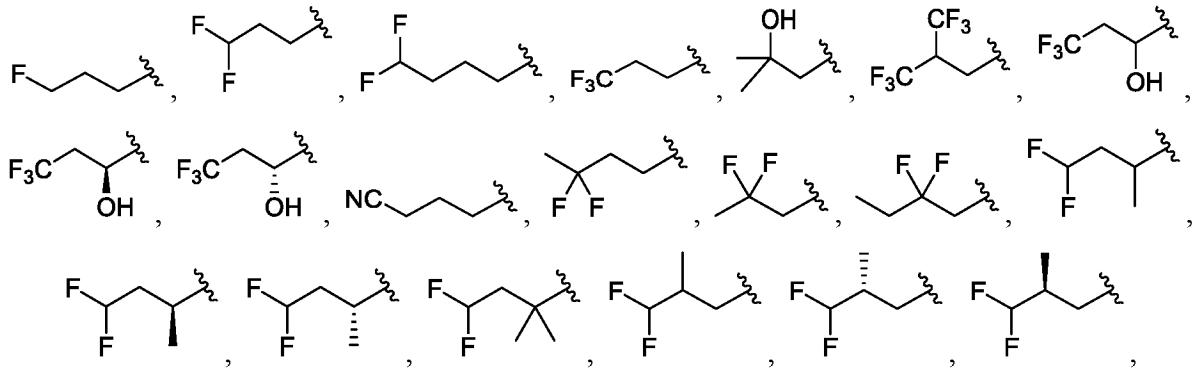
каждая R^{1a} независимо представляет собой фтор;

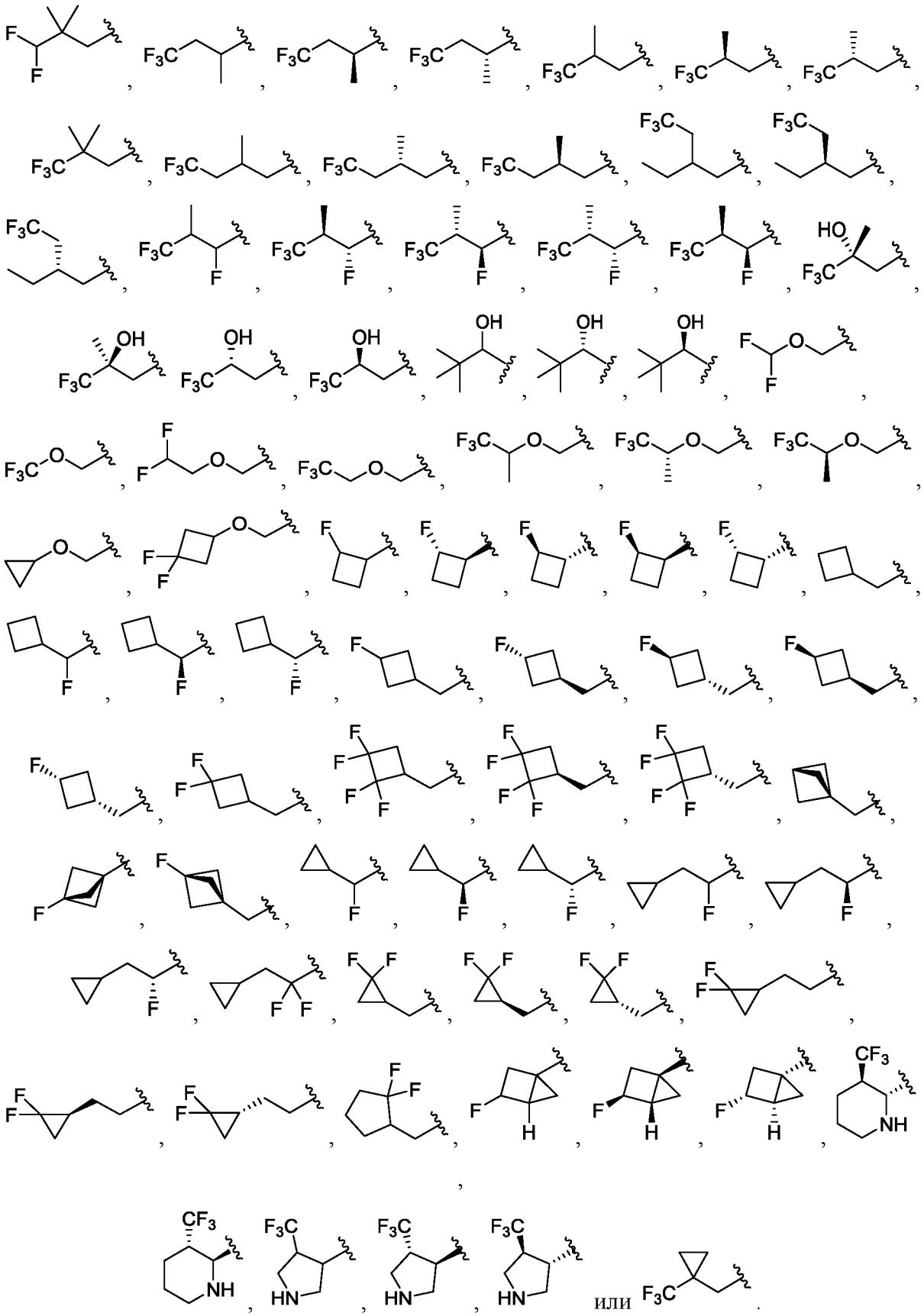
каждая R^{1b} независимо представляет собой фтор.

13. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



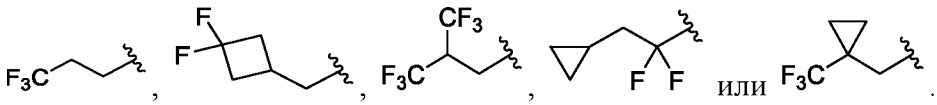
14. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



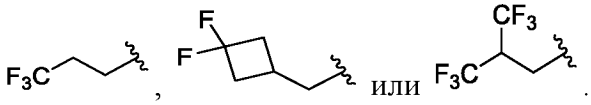


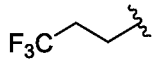
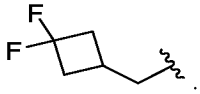
или

15. Соединение по п. 2, 12 или 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:



16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой:

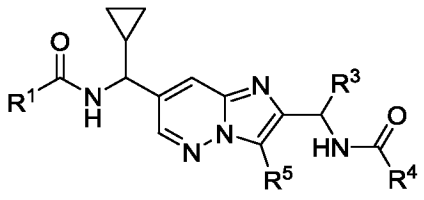


17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой  или  .

18. Соединение по любому из пп. 1–6 или 11–17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил.

19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет незамещенный циклопропил.

20. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы Ia:

 (Ia).

21. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 12, 14 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил; где циклопропил или циклобутил не замещены или замещены -CN.

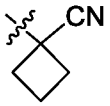
22. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15 или 21, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циклопропил, замещенный -CN.

23. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21 или 22, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой

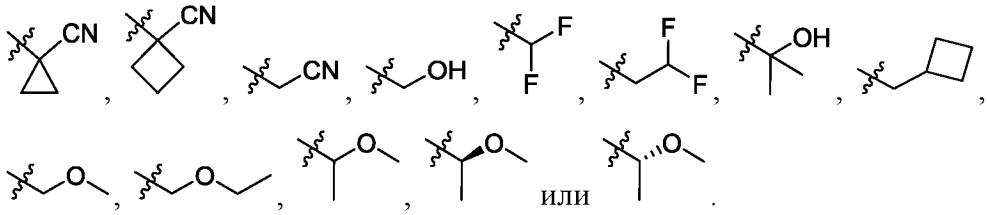


24. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15 или 21, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циклобутил, замещенный -CN.

25. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21 или 24, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой:

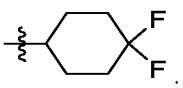


26. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, метил, этил, изопропил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, тетрагидропиранил,

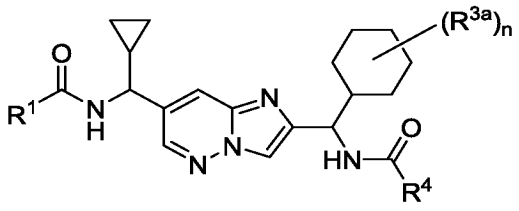


27. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 11–26, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одним–двумя атомами фтора.

28. Соединение по любому из пп. 1–4 или 11–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой циклогексил, который не замещен или замещен одним–двумя атомами фтора.

29. Соединение по любому из пп. 1–28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой  .

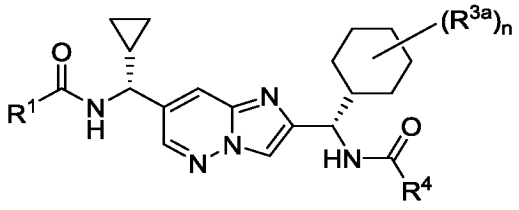
30. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–19, 27 или 28, или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы Ib:



(Ib),

где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 0, 1 или 2.

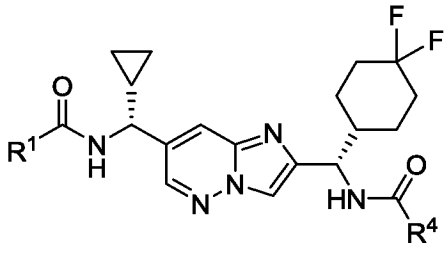
31. Соединение по любому из пп. 1–6, 11– 19, 27, 28 или 30, или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы Ib-2a:



(Ib-2a),

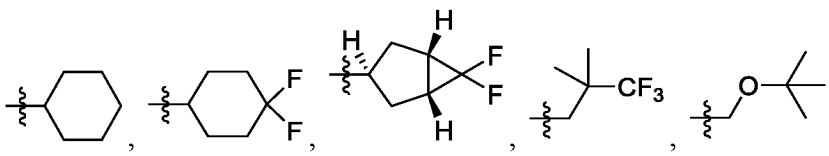
где R^{3a} представляет собой фтор, а n равен 2.

32. Соединение по любому из пп. 1–19 или 27–31, или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы Ib-3a:

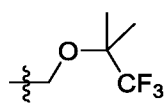


(Ib-3a).

33. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 11–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой



или



34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой -$C_{(3-6)}$циклоалкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами R^{4a}; и

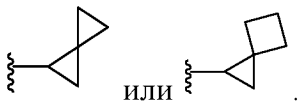
каждая R^{4a} независимо выбрана из галогена, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$OC_{(1-3)}$алкил и -$C_{(1-4)}$алкил не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{(3-6)}$циклоалкила.

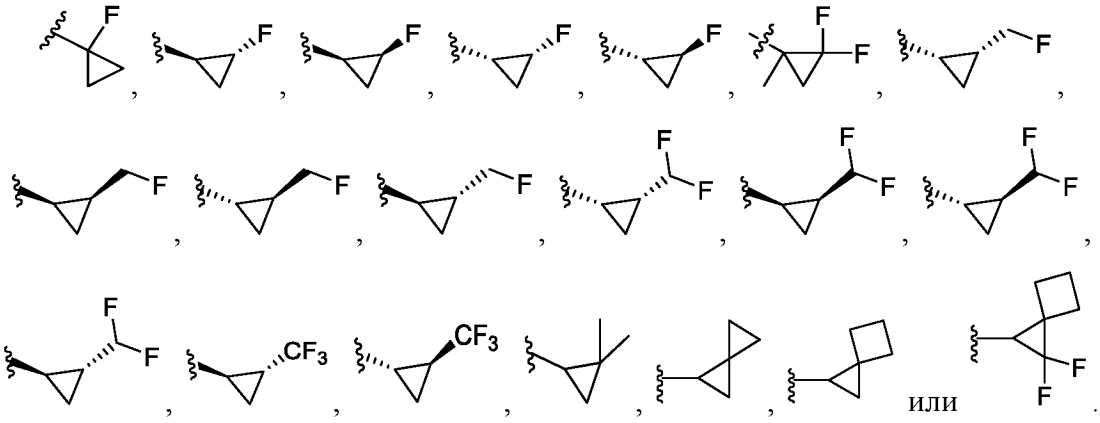
35. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая группа R^{4a} представляет собой фтор, метил или -CF_3, или две группы R^{4a}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, циклобутила или циклопентила.

36. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой циклопропил, который не замещен или замещен одной–тремя группами, выбранными из фтора, CH_3 и CF_3.

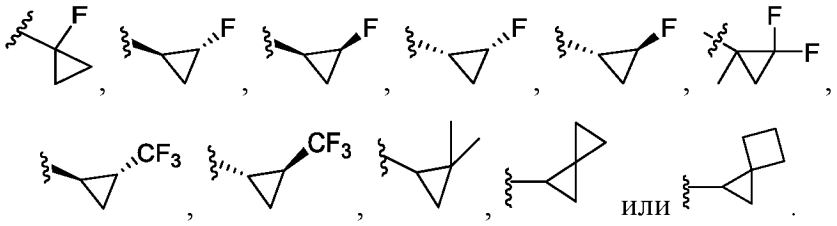
37. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



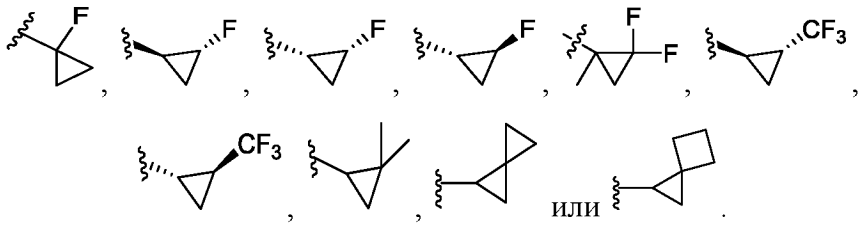
38. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 11–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



39. Соединение по любому из пп. 1–35 или 38, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



40. Соединение по любому из пп. 1– 35, 38 или 39, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

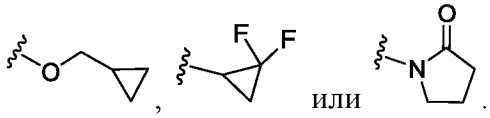


41. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой фенил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4b}; и

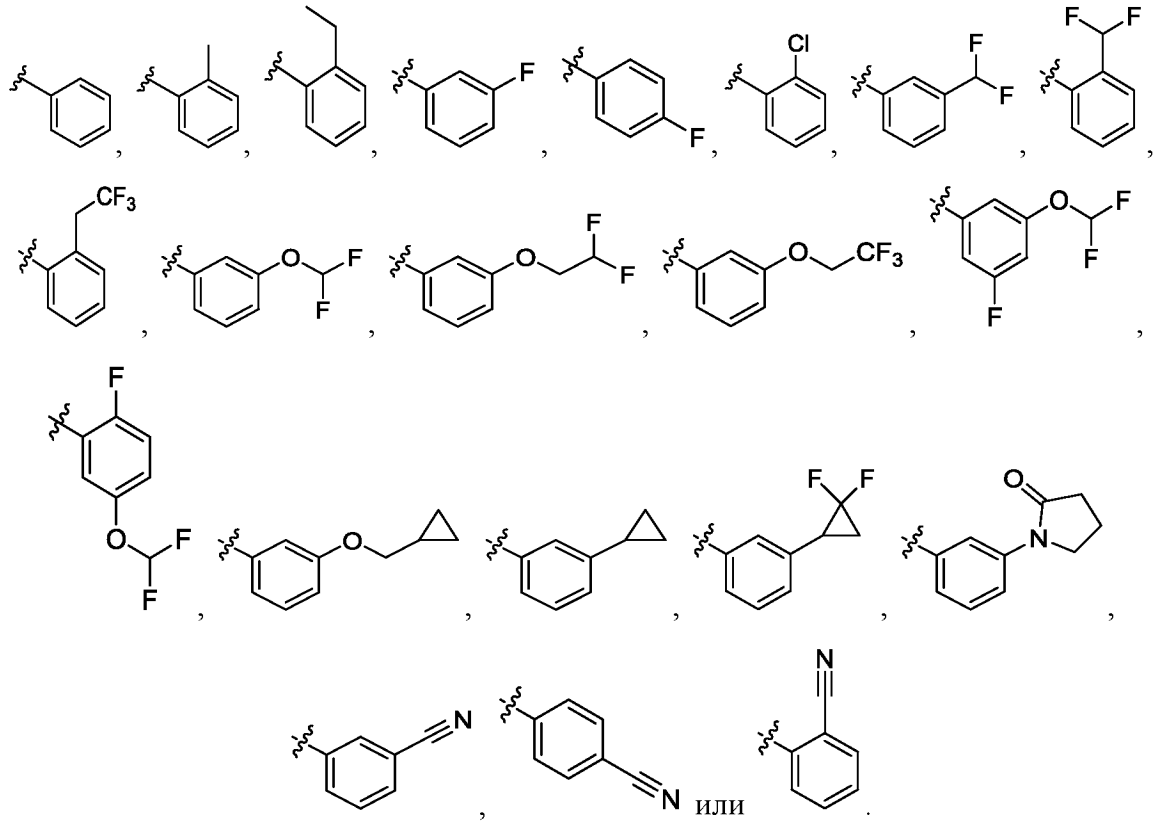
каждая R^{4b} независимо выбрана из хлора, фтора, -CN, циклопропила, -OCH_2-циклопропила, -$OC_{(1-2)}$алкила, -$C_{(1-2)}$алкила и пирролидин-2-она, где циклопропил, -$OC_{(1-2)}$алкил и $C_{(1-2)}$алкил не замещен или замещен одним-тремя атомами фтора.

42. Соединение по любому из пп. 1–33 или 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая группа R^{4b} независимо представляет собой H, фтор, хлор, -CN, метил, этил, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, циклопропил,

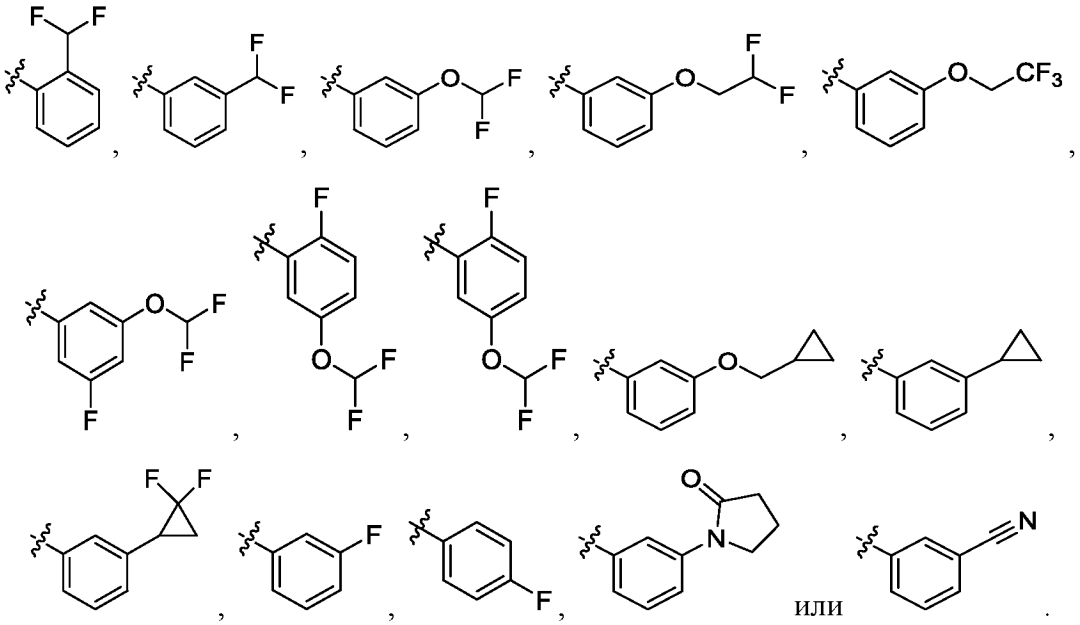


43. Соединение по любому из пп. 1–33, 41 или 42, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, который не замещен или замещен хлором, -CH_3 или -CH_2CH_3.

44. Соединение по любому из пп. 1–33 или 41–43, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



45. Соединение по любому из пп. 1–33 или 41–44, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



46. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 11–33, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые замещены одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N и O, где -$C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, -$C_{(1-4)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной-шестью группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, оксо, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(0-2)}$алкил-N(R^{4d1})(R^{4d2}) или -$C_{(0-2)}$алкил-N($C_{(1-4)}$алкил)C(O)($C_{(1-4)}$алкил), где -$C_{(1-3)}$алкильная, -$OC_{(1-3)}$алкильная и -$OC_{(3-4)}$циклоалкильная группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора; и

R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или –$C_{(1-3)}$алкил, где –$C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора;

где

когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой 1*H*-1,2,4-триазолил и

когда R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, гетероарил не замещен в пара-положении.

47. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 11–33, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые замещены одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой галоген, -CN, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, $-OC_{(0-2)}$алкил-$C_{(3-4)}$циклоалкил, $-C_{(1-4)}$алкил, $-OC_{(1-3)}$алкил или 3–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где $-C_{(0-2)}$алкил$C_{(3-6)}$циклоалкил, $-C_{(1-4)}$алкил, $-OC_{(1-3)}$алкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены от одной до шести группами R^{4d};

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

каждая R^{4d} независимо представляет собой фтор, -CN, -OH, оксо, $-C_{(1-3)}$алкил, $-OC_{(1-3)}$алкил, $-OC_{(3-4)}$циклоалкил, $-C_{(0-2)}$алкил-$N(R^{4d1})(R^{4d2})$, $-C_{(0-2)}$алкил-$N(C_{(1-4)}$алкил$)C(O)(C_{(1-4)}$алкил) или 3–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из N и O, где $-C_{(1-3)}$алкил, $-OC_{(1-3)}$алкил, $-OC_{(3-4)}$ циклоалкильные и гетероциклильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора; и

R^{4d1} и R^{4d2} независимо друг от друга представляют собой H или $-C_{(1-3)}$алкил, где $-C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен одной-шестью группами, выбранными из фтора и хлора;

альтернативно R^{4d1} и R^{4d2} могут быть объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3–6-членного гетероциклила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем гетероциклил не замещен или замещен 1–4 атомами фтора;

где

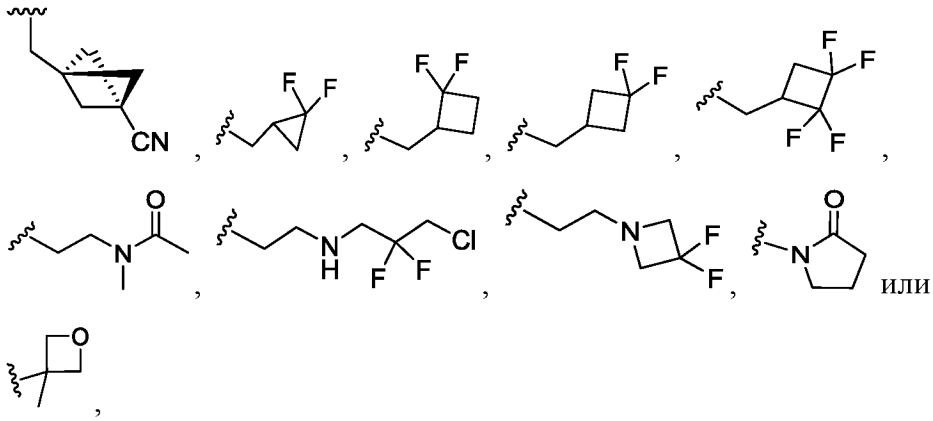
когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой 1*H*-1,2,4-триазолил и

когда R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, гетероарил не замещен в пара-положении.

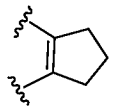
48. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–33, 46 или 47, или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждая R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, метил, этил, изопропил, $-CD_2CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH(CH_2F)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, циклопропил,

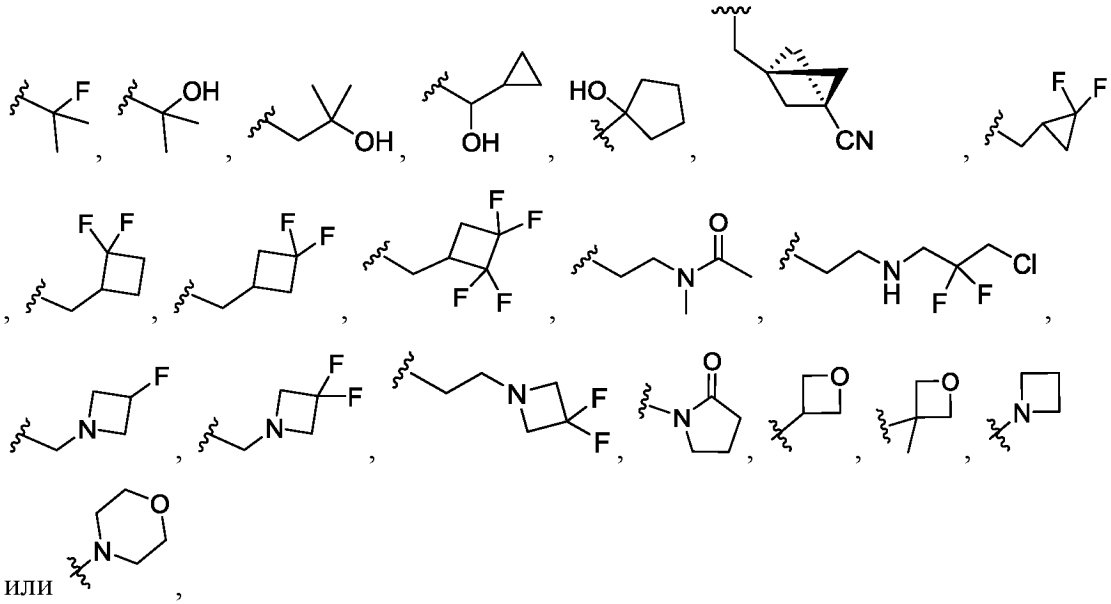
циклобутил, циклопентил, -CH_2-циклопропил, -O-циклопропил, -O-циклобутил,



альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием группы:

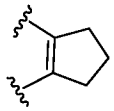


49. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33 или 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, -NH_2, $N(CH_3)_2$, метил, этил, изопропил, -CD_3, -CD_2CD_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, $CH(CH_3)OH$, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH(CH_3)CHF_2$, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CH_2CF_2CH_3$, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCF_3$, -CH_2OCHF_2, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CH_2F, -OCH_2CF_3, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -CH_2-циклопропил, -O-циклопропил, -O-циклобутил,



или

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием группы:

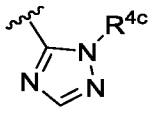


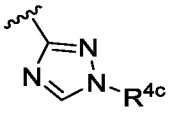
.

50. Соединение по любому из пп. 1–4, 11–33 или 46–49, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1–4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, которое замещено одной или двумя группами R^{4c},

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



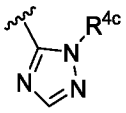
или


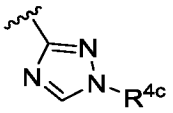
.

51. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–33, или 46–50, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой



или


.

52. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–33 или 46–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, 1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил, тетразолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}.

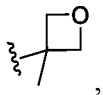
53. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–33 или 46–52, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, имидазолил, 1*H*-1,2,3-

триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-тиадиазолил или 1,2,5-тиадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}.

54. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой оксазолил, изоксазолил или оксадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},

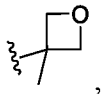
где каждая R^{4c} независимо представляет собой $C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил или


,

где $C_{(3-5)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены –OCH_3 или одним-тремя атомами фтора.

55. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51 или 54, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

изоксазолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CF_3, -CH_2CH_2F, -$CH_2CH_2CF_3$, -CH_2-OCH_3, циклопропил, циклопентил или


,

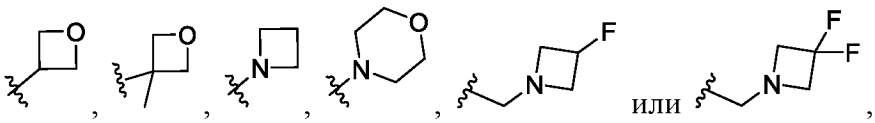
оксазолил, замещенный одним изопропилом, или

оксадиазолил, замещенный одним метилом или этилом.

56. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 47 или 49–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

оксазолил, изоксазолил или оксадиазолил, который замещен одной или двумя группами R^{4c},

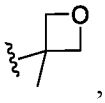
где каждая R^{4c} независимо представляет собой -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил, -$OC_{(1-3)}$алкил,


,

где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-5)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил и -$OC_{(1-3)}$алкильные группы не замещены или замещены одной-тремя группами, выбранными из -OH, –OCH_3, -$OCHF_2$, -CH_3 и фтора.

57. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 47, 49–51 или 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

изоксазолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CF_3, -CH_2CH_2F, -$CH_2CH_2CF_3$, -CH_2-OCH_3, циклопропил, циклопентил или



,

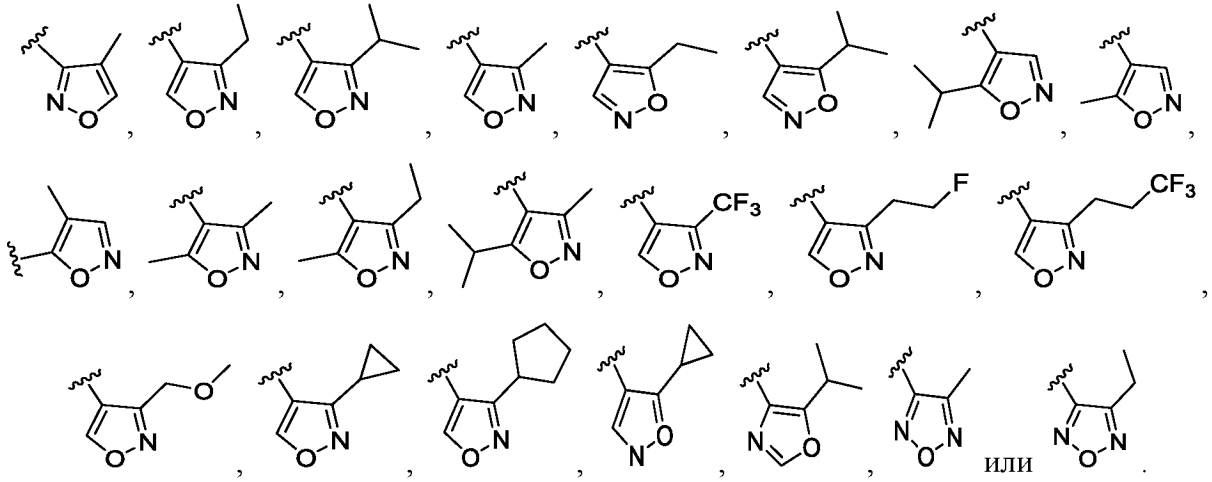
оксазолил, замещенный одним изопропилом, или

оксадиазолил, замещенный одним метилом, этилом, -OCH_2CHF_2 или циклопропилом.

58. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51 или 54–57, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой оксадиазолил, замещенный одним -$C_{(1-3)}$алкилом.

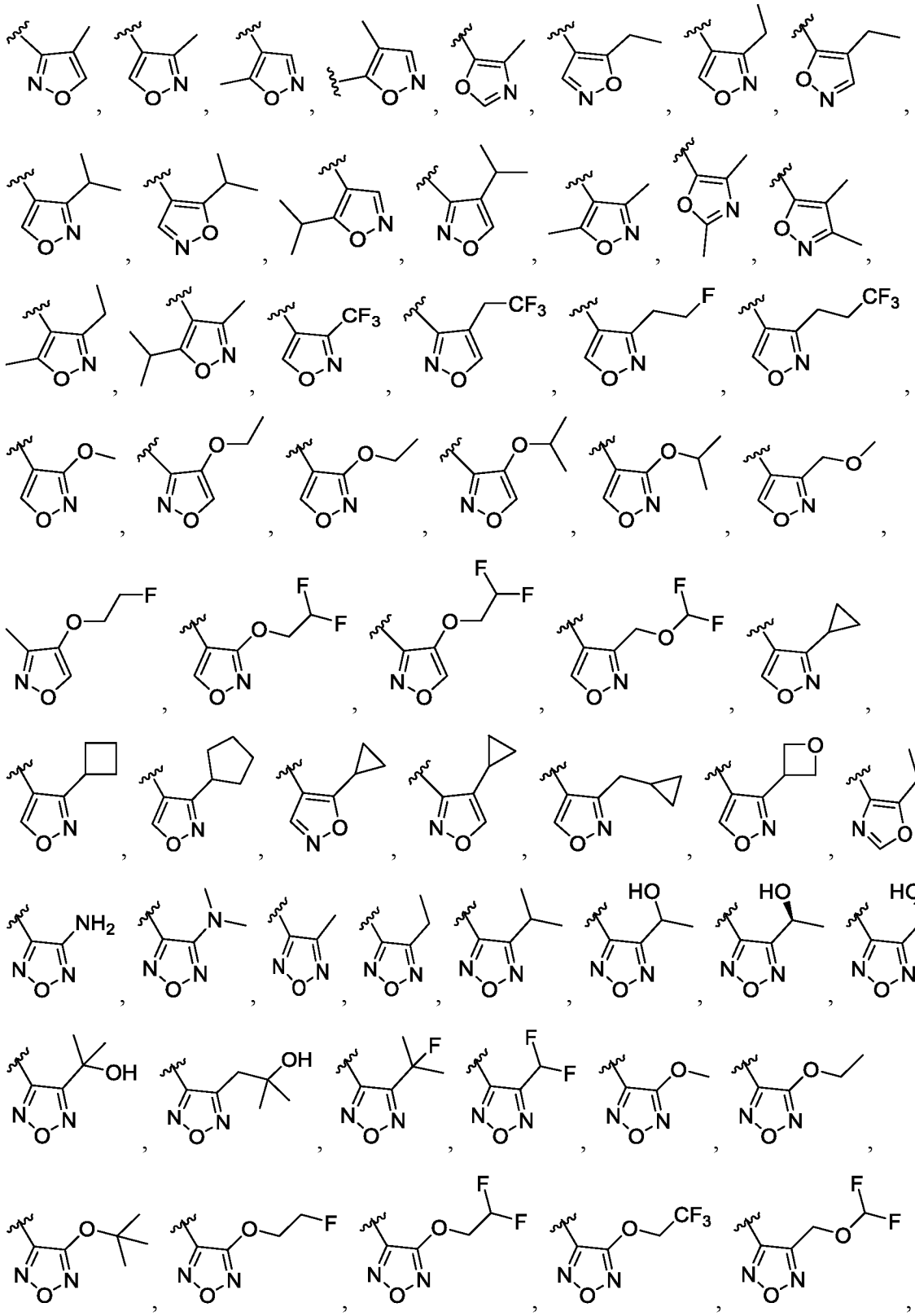
59. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–54, 56 или 57, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой 1,2,5-оксадиазолил, замещенный циклопропилом.

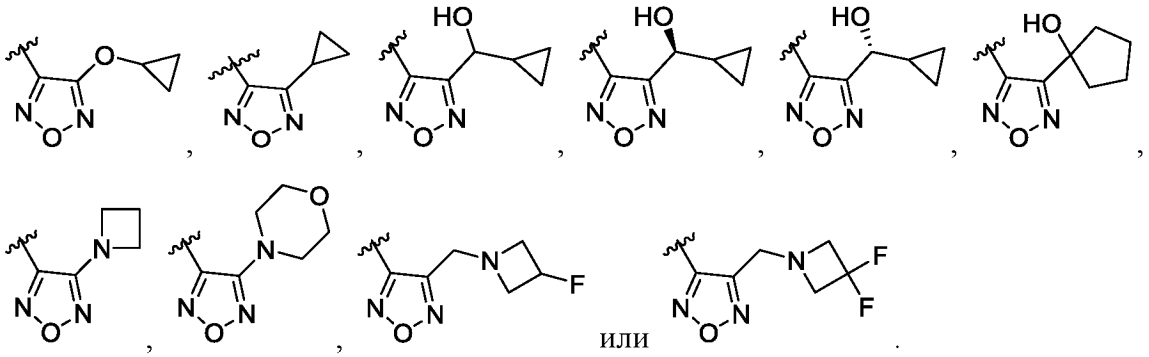
60. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–56, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



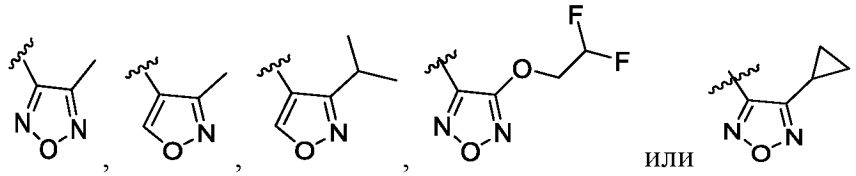
или

61. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 47, 49 или 56, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

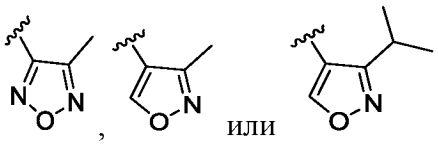




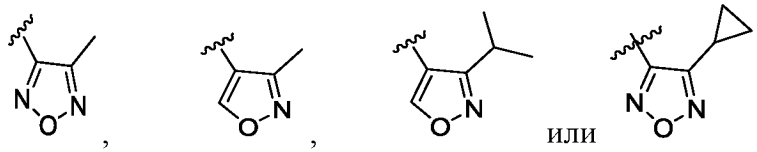
62. Соединение по любому из пп. 1–6, 11–33 или 47, 49, 56, или 61, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



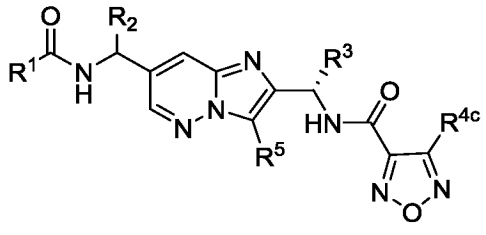
63. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–57 или 60–62, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



64. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–54, 56, 57, 61 или 62, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

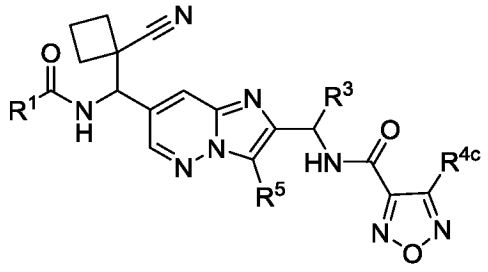


65. Соединение по любому из пп. 1–19, 21–29, 33 или 46–59, или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой соединение формулы I'f:



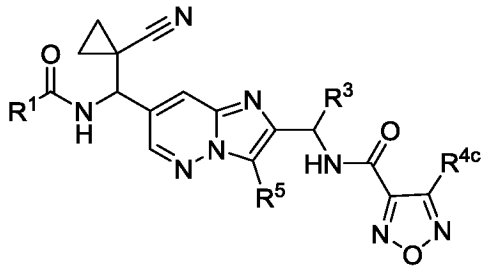
(I'f).

66. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 21, 24, 25, 27–29, 33 или 46–59, или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой соединение формулы I'g:



(I'g).

67. Соединение по любому из пп. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 21–23, 27–29, 33 или 46–59, или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой соединение формулы I'h:



(I'h).

68. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–53, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой пиразол или имидазол, который не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c},

где каждая R^{4c}независимо представляет собой фтор или -$C_{(1-3)}$алкил, который не замещен или замещен одной-тремя группами, выбранными из -CHF_2, -CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3 и фтора.

69. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53 или 68, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

пиразолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -CD_2CD_3, фтор, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)CF_3$, -$CH(CH_2F)_2$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, или -$CH_2CH_2OCF_3$, или

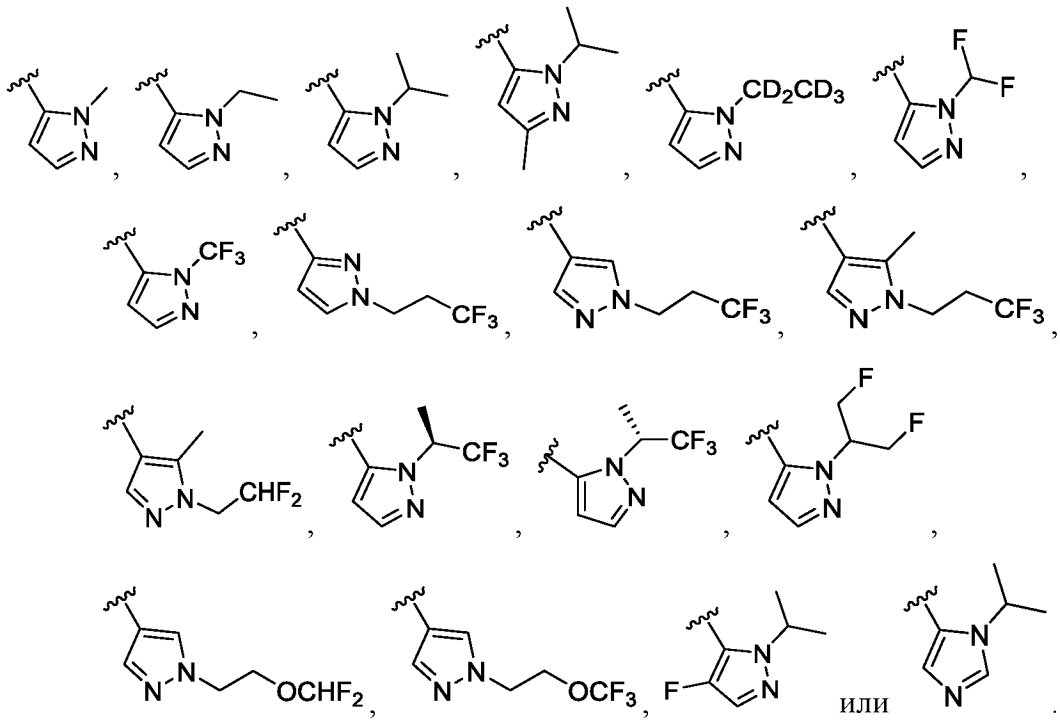
имидазолил, замещенный одним изопропилом.

70. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–53, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой
пиразолил, замещенный одной или двумя группами R^{4c}, каждая из которых независимо представляет собой метил, этил, изопропил, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, фтор, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH(CH_2F)_2$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, или $-CH_2CH_2OCF_3$, или имидазолил, замещенный одним метилом или изопропилом.

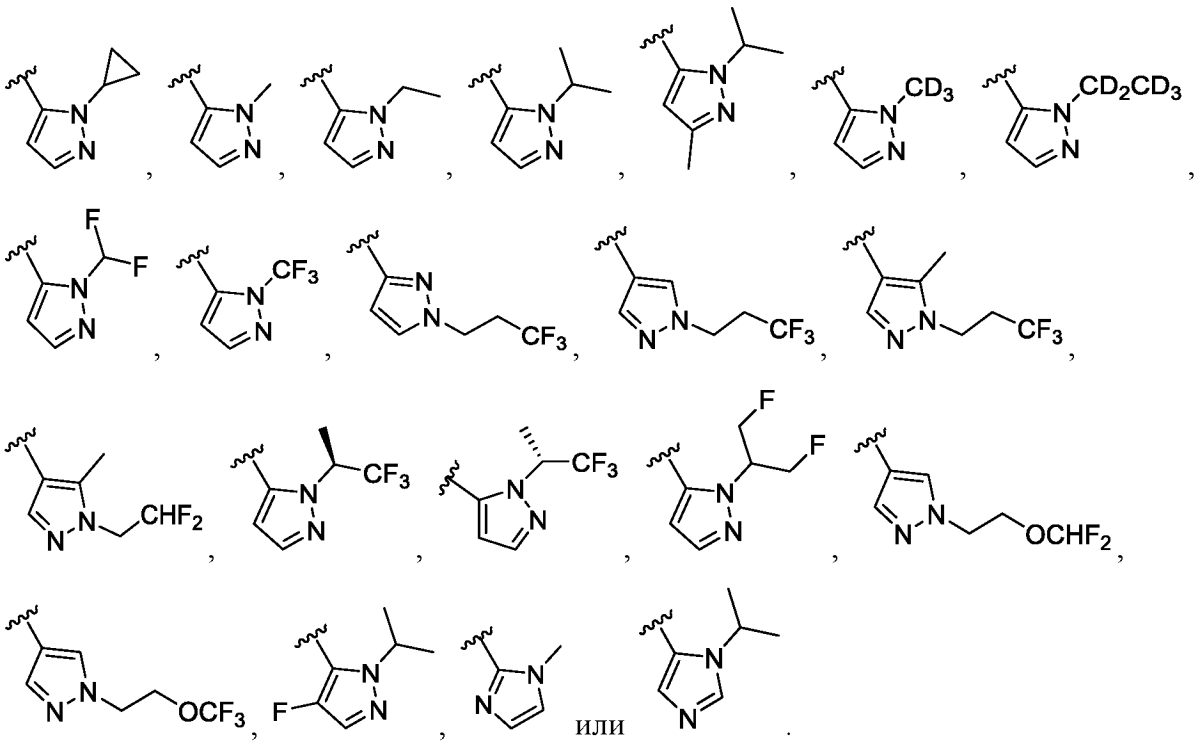
71. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53 или 68–70, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, замещенный одним $-C_{(1-3)}$алкилом.

72. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53 или 68–71, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиразолил, замещенный изопропилом, $-CD_3$, или $-CD_2CD_3$.

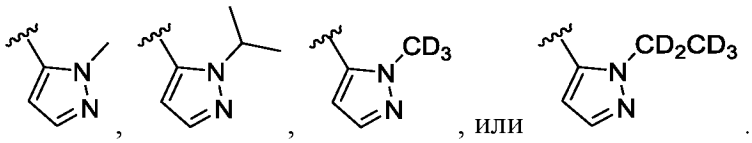
73. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53, 68 или 69, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



74. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53, 68 или 70, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



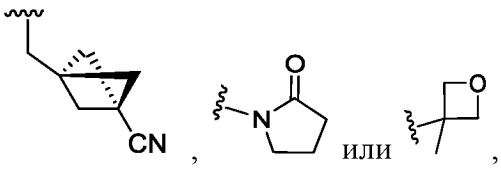
75. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53, 68, 70 или 74, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



76. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

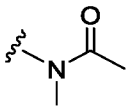
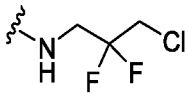
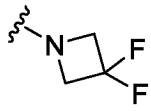
R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо представляет собой -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкил, -$C_{(1-3)}$алкил,

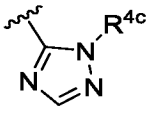
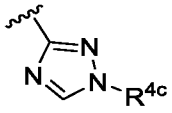


где -$C_{(0-1)}$алкил$C_{(3-4)}$циклоалкильная и -$C_{(1-3)}$алкильная группы не замещены или замещены одной-четырьмя группами R^{4d}; и

каждая R^{4d} независимо представляет собой -OCH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, фтор,

 ,  или  ,

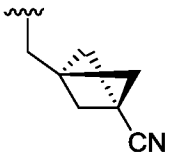
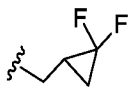
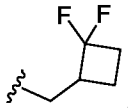
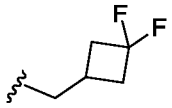
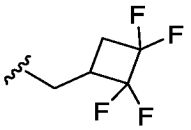
причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

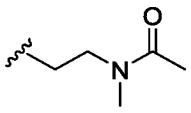
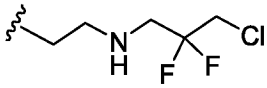
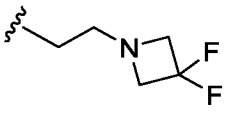
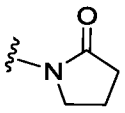
 или  .

77. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51 или 76, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой триазолил, который не замещен или замещен одной-двумя группами R^{4c}; и

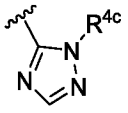
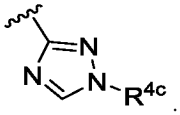
каждая R^{4c} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, -$CH_2CH_2OCH_3$,-CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CHF_2$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CH_2OCHF_2$, -$CH_2CH_2OCF_3$, циклопропил, -CH_2-циклопропил,

 ,  ,  ,  ,  ,

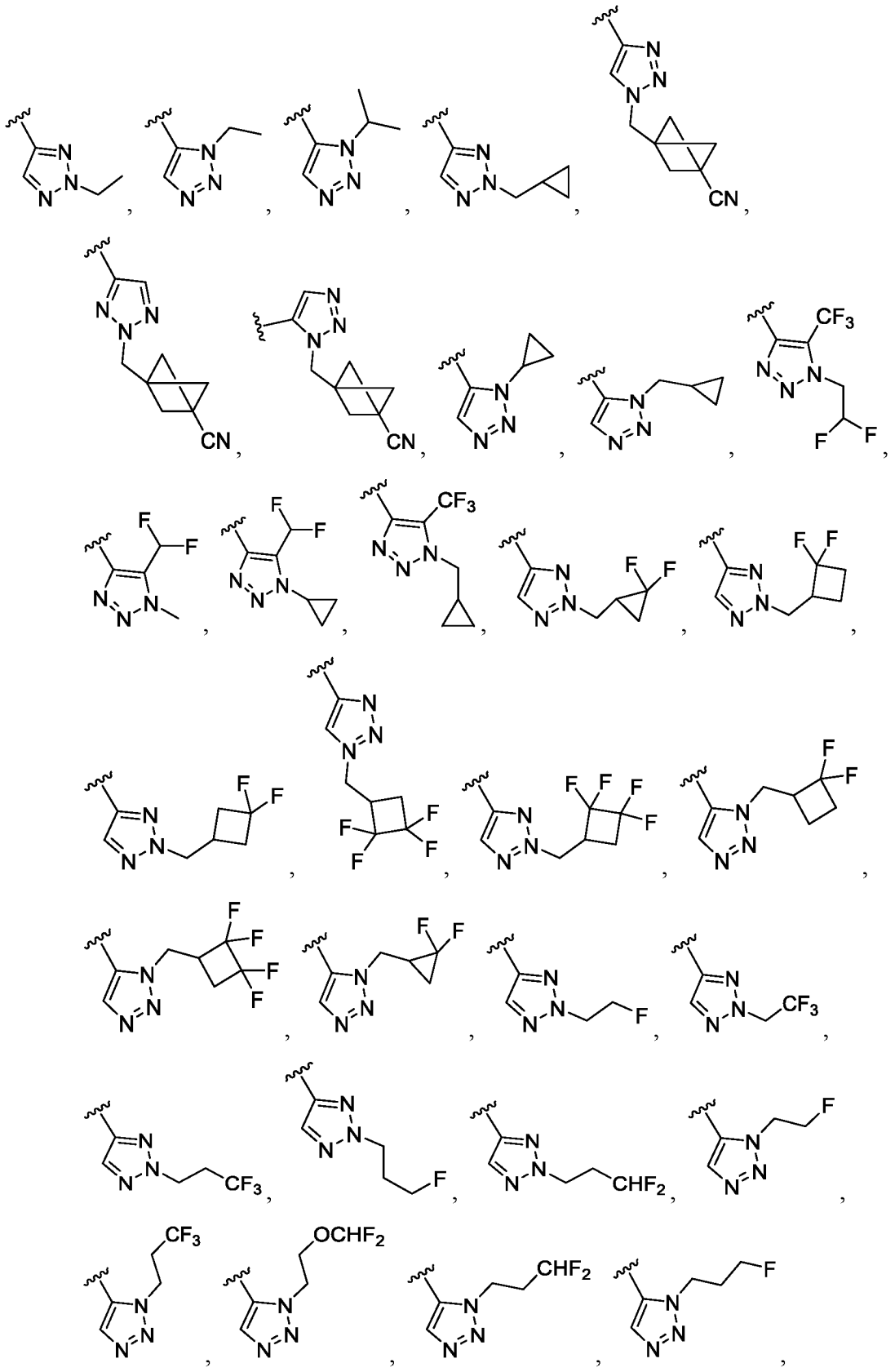
 ,  ,  ,  или

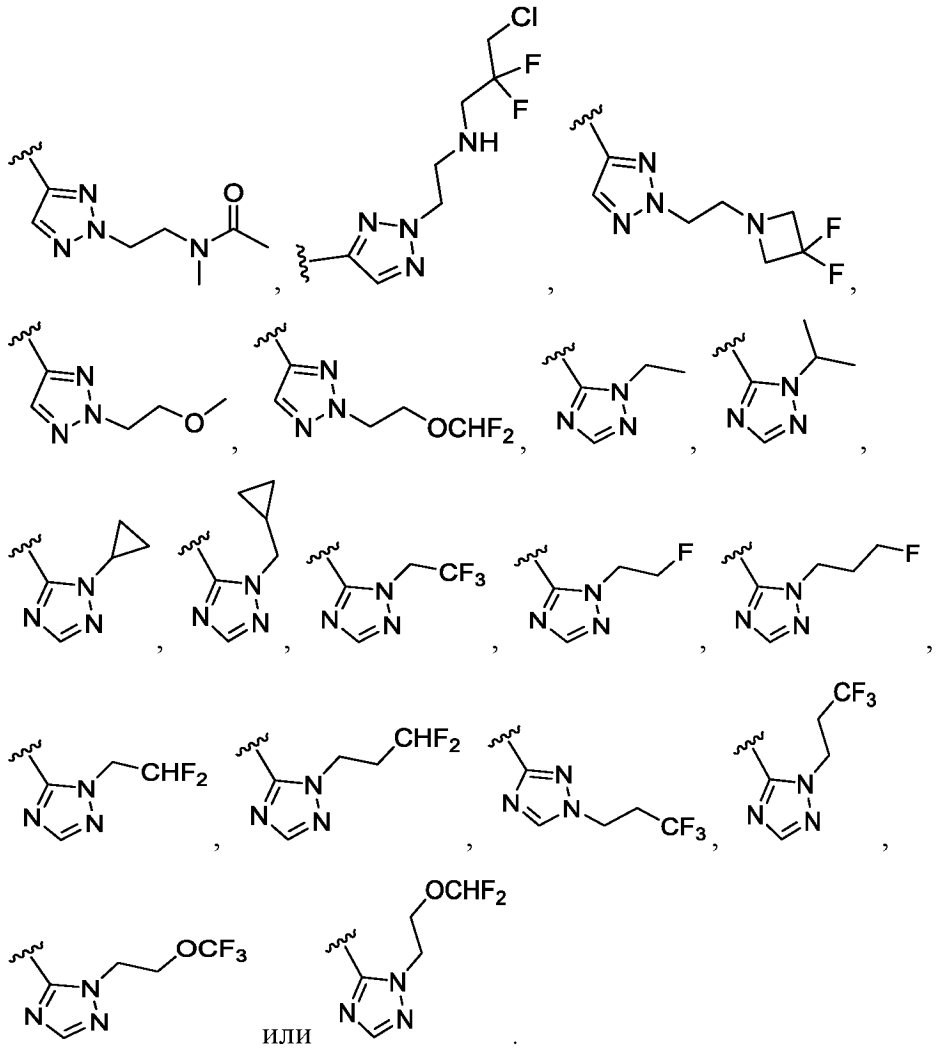
 ,

причем когда R^4 представляет собой 1,2,4-триазолил, то R^4 представляет собой

 или  .

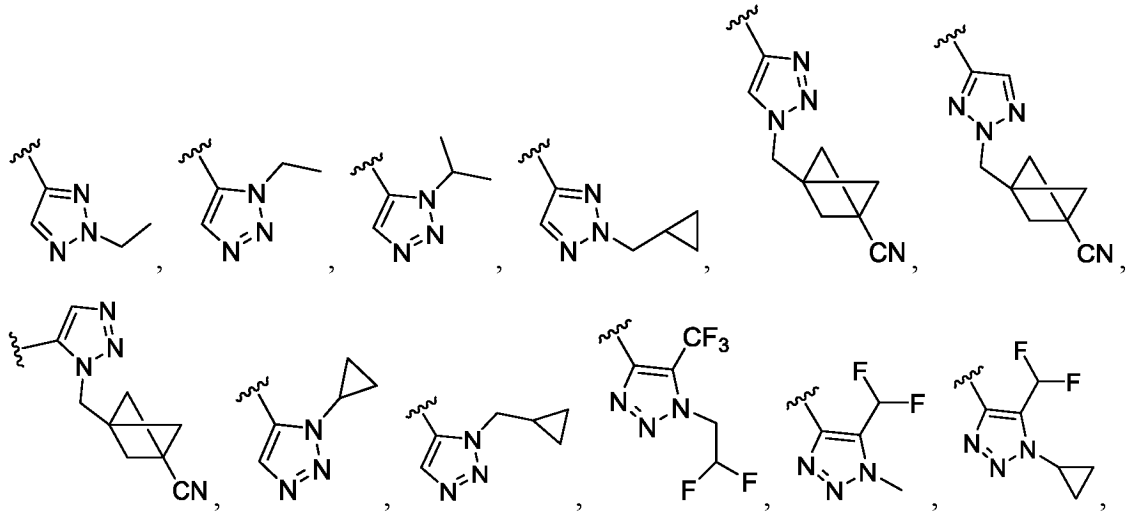
78. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51, 76 или 77, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

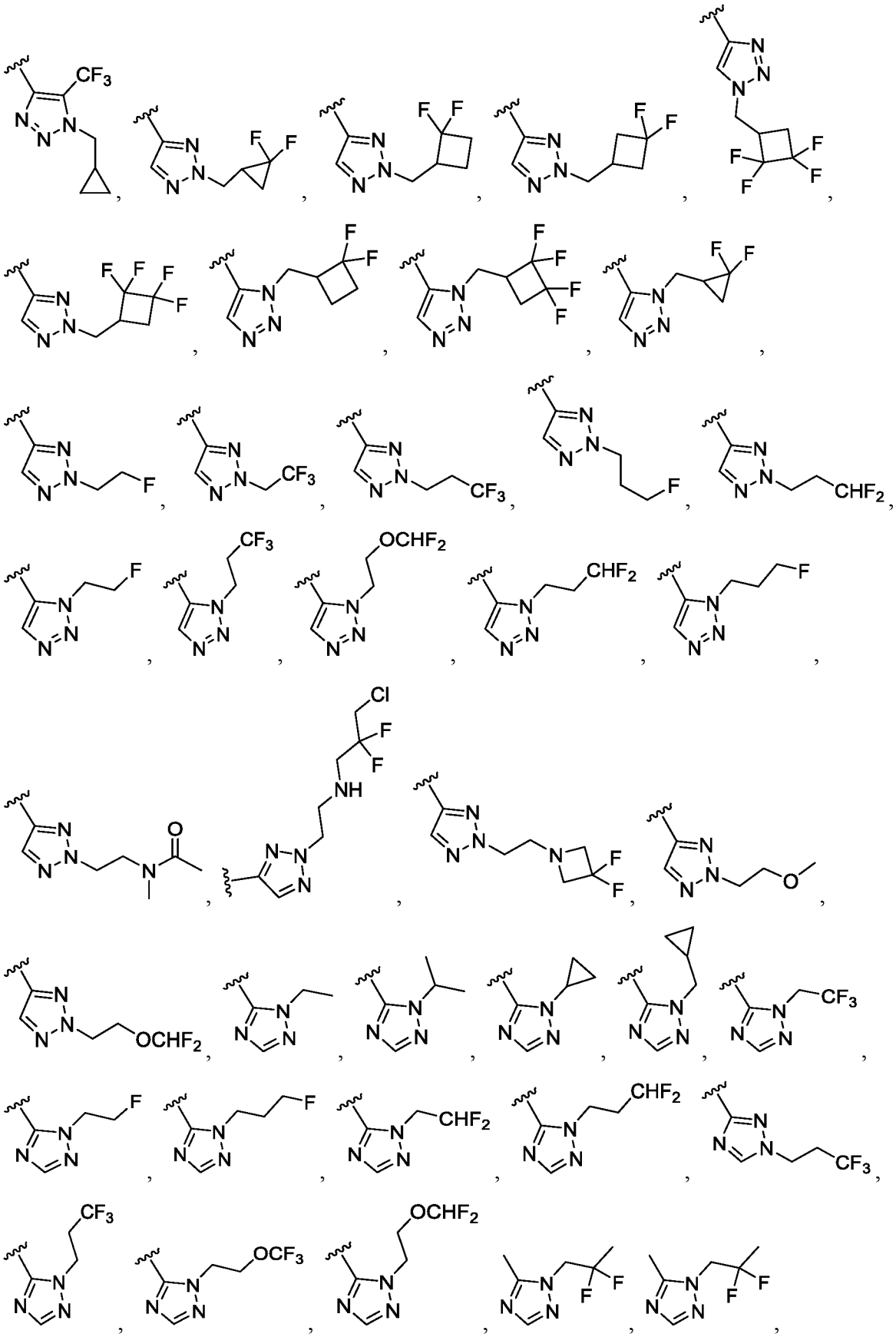


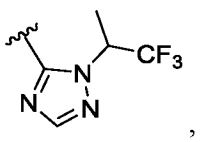
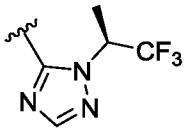
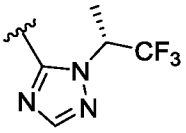
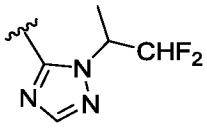
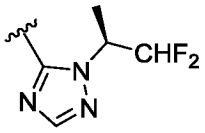
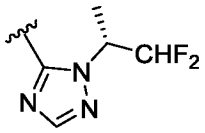


или .

79. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



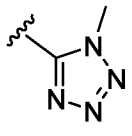
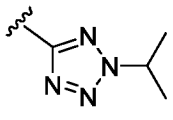


 ,  ,  ,  ,  или  .

80. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тетразолил, замещенный -$C_{(1-4)}$алкилом.

81. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53 или 80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тетразолил, замещенный метилом или изопропилом.

82. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–53, 80 или 81, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

 или  .

83. Соединение по любому из пп. 1–33 или 46–51, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, каждый из которых замещен -$C_{(1-3)}$алкилом или -$C_{(3-6)}$ циклоалкилом.

84. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51 или 83, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой тиенил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, каждый из которых замещен метилом, изопропилом или циклопропилом.

85. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51, 83 или 84, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

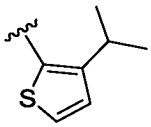
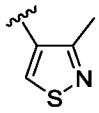
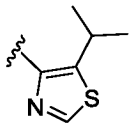
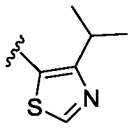
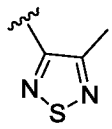
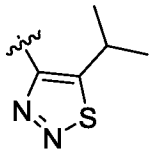
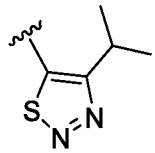
тиенил, замещенный изопропилом,

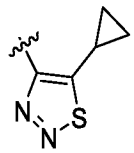
изотиазолил, замещенный метилом,

тиазолил, замещенный изопропилом, или

тиадиазолил, замещенный метилом, изопропилом или циклопропилом.

86. Соединение по любому из пп. 1–33, 46–51, 83–85 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  или

 .

87. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33 или 46–49, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из N, который замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен -OCH_3 или от одним-тремя атомами фтора,

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем гетероарил не замещен в пара-положении.

88. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49 или 87, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, который замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен -OCH_3 или от одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем гетероарил не замещен в пара-положении.

89. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87 или 88, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1–2 группами R^{4c}; и

каждая группа R^{4c} независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, $C_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(3-4)}$циклоалкил, -$OC_{(1-3)}$алкил или $C_{(1-3)}$алкил, где -$OC_{(1-3)}$алкил и $C_{(1-3)}$алкил не замещен или замещен -OCH_3 или от одним-тремя атомами фтора;

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием $C_{(4-6)}$циклоалкила;

причем пиридил не замещен в пара-положении.

90. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49 или 87–89, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой пиридил, незамещенный или замещенный $C_{(1-2)}$алкилом, незамещенным или замещенным одним или тремя атомами фтора, причем пиридил не замещен в пара-положении.

91. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49 или 87–89, или его фармацевтически приемлемая соль, где

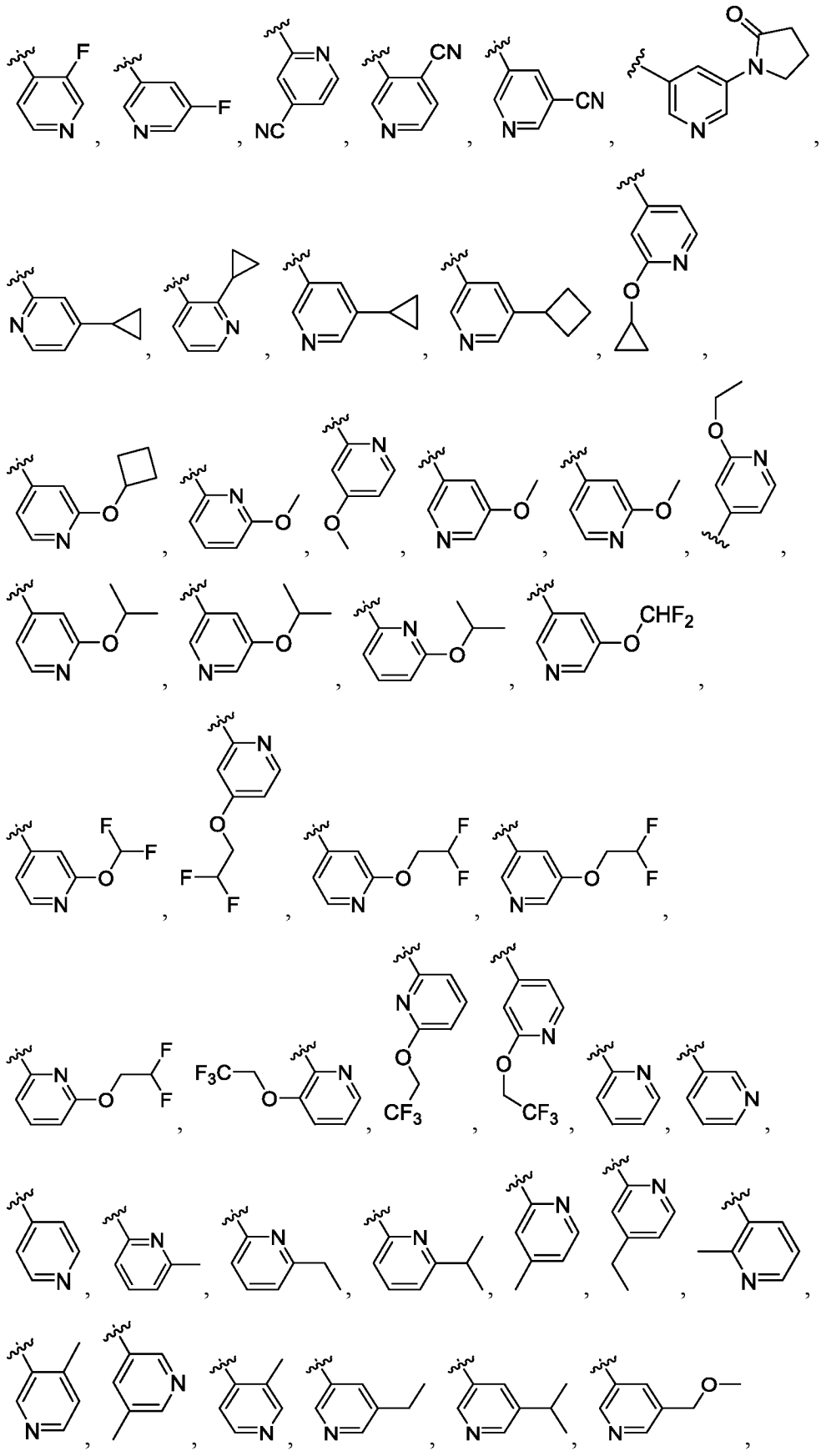
R^4 представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1–2 группами R^{4c}; и

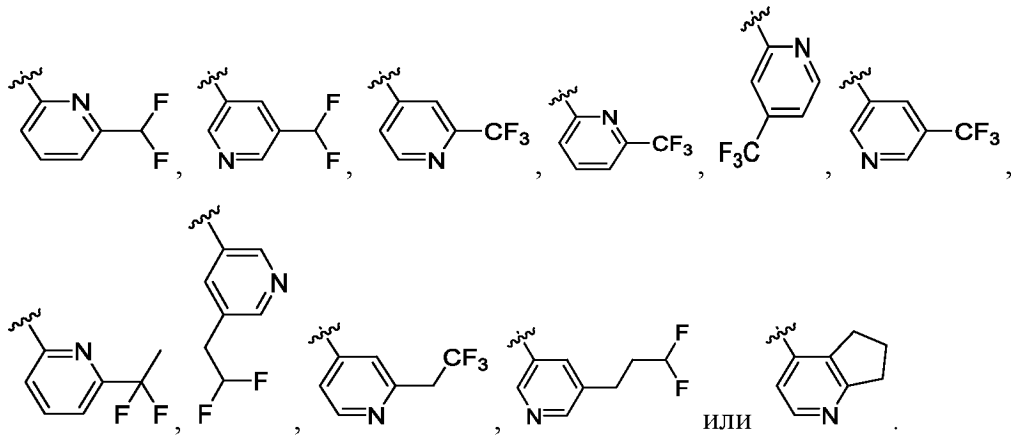
каждая группа R4c независимо представляет собой фтор, -CN, пирролидин-2-он, циклопропил, циклобутил, -O-циклопропил, -O-циклобутил, -OMe, -OEt, -O-изопропил, -$OCHF_2$, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, метил, этил, изопропил, -CH_2-OCH_3, -CHF_2, -CF_3, -$C(CH_3)F_2$, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3 или -$CH_2CH_2CHF_2$;

альтернативно, две группы R^{4c}, присоединенные к соседним кольцевым атомам, могут быть объединены с образованием циклопентила,

причем пиридил не замещен в пара-положении.

92. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87–89 или 91, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:





93. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87 или 88, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой пиримидинил или пиразинил, каждый из которых не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c};

каждая R^{4c} независимо выбрана из -$C_{(3-4)}$циклоалкила, -$OC_{(1-3)}$алкила и -$C_{(1-4)}$алкила, где -$C_{(1-4)}$алкильные группы не замещены или замещены одним-тремя атомами фтора,

причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

94. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87, 88 или 93, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой пиримидинил или пиразинил, каждый из которых не замещен или замещен одной или двумя группами R^{4c}; и

каждая R^{4c} независимо выбрана из метила, изопропила, -OMe, циклопропила, -CHF_2 и -CF_3,

причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

95. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87, 88, 93 или 94, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

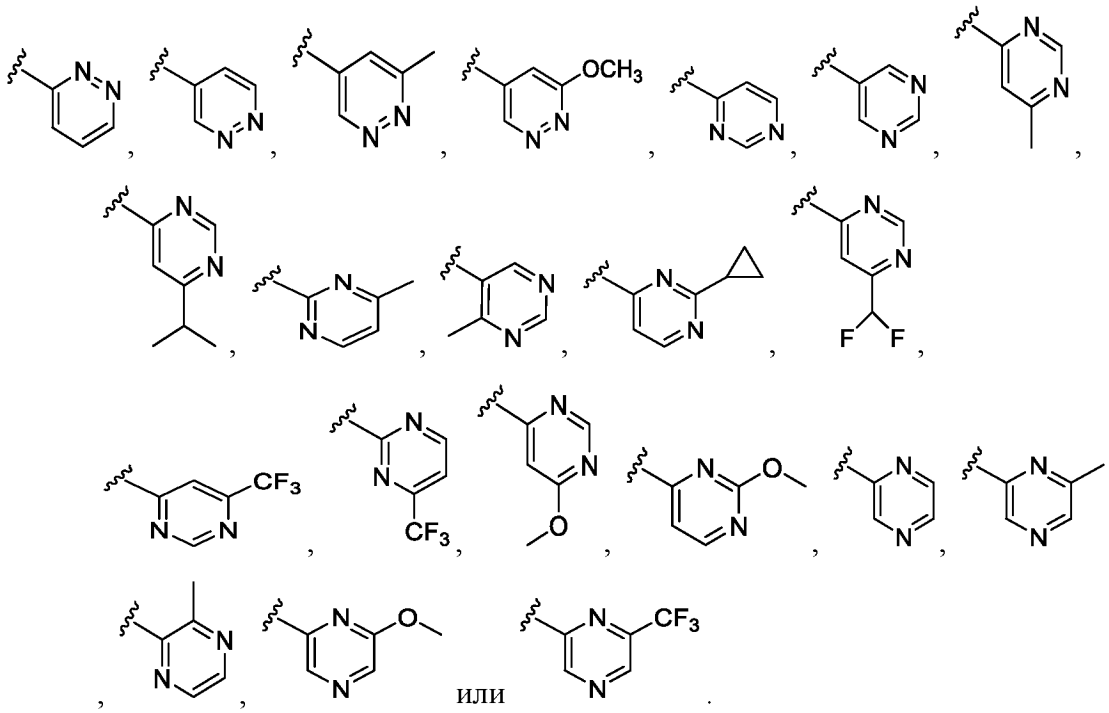
пиридазинил, незамещенный или замещенный -OCH_3 или -CH_3,

пиримидинил, незамещенный или замещенный метилом, изопропилом, -OCH_3 или циклопропилом, причем метил не замещен или замещен одним или тремя атомами фтора, или

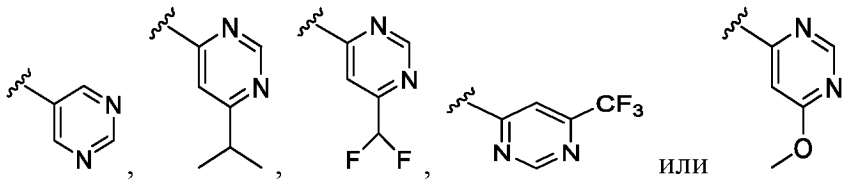
пиразинил, незамещенный или замещенный -OCH_3, -CH_3 или -CF_3,

причем пиридазинил, пиримидинил и пиразинил не замещены в пара-положении.

96. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87, 88 или 93–95, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:

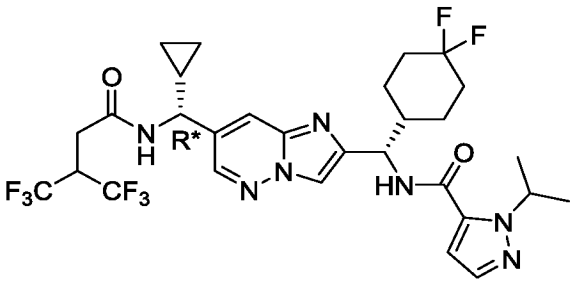
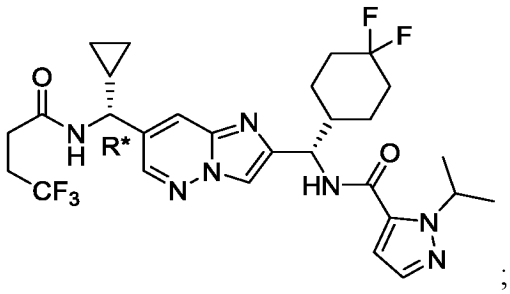
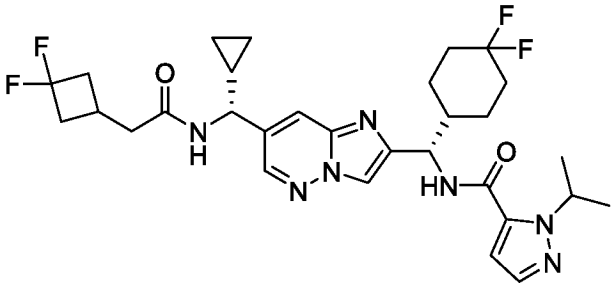
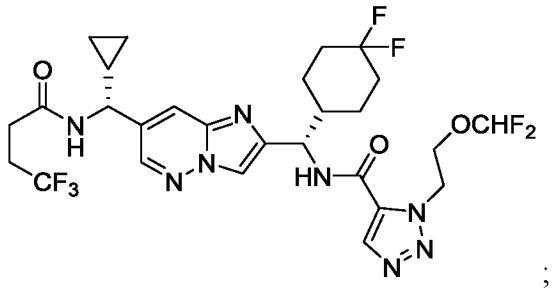
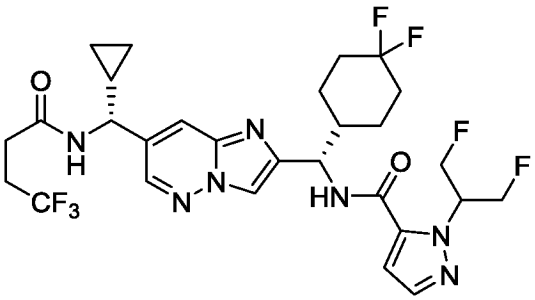
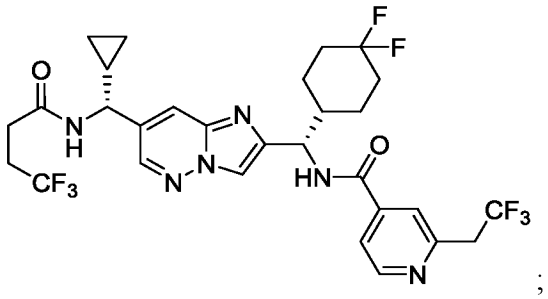
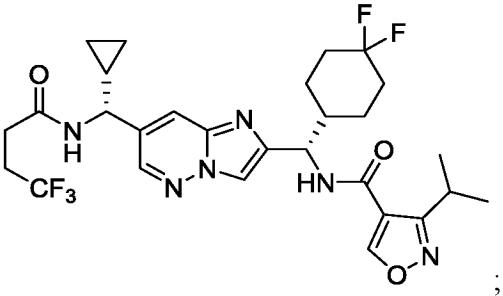
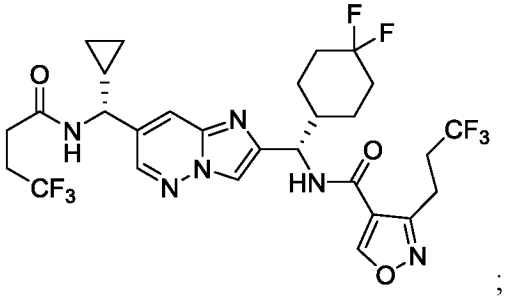


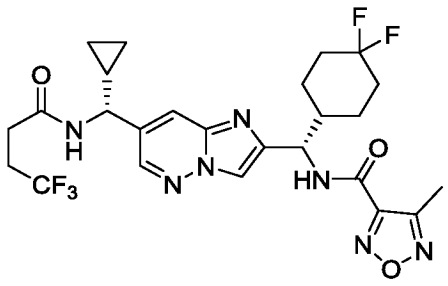
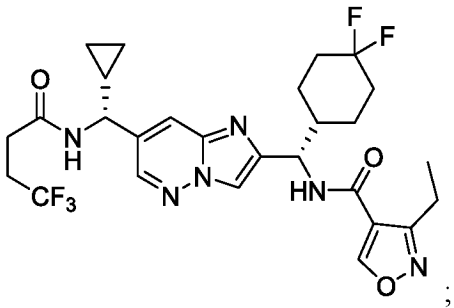
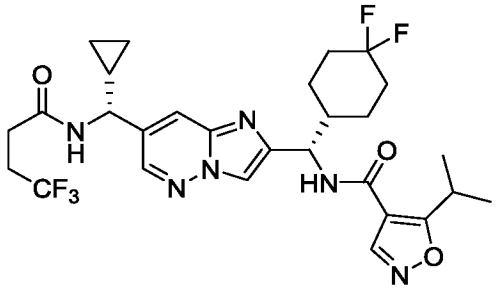
97. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11–33, 46–49, 87, 88 или 93–96, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой:



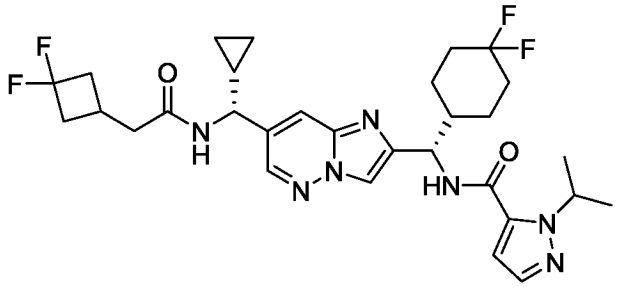
98. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице 1A, таблице 1B, таблице 1C, таблице 1D, таблице 1E, таблице 1F, таблице 1G, таблице 1H, таблице 1I и таблице 1J.

99. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:

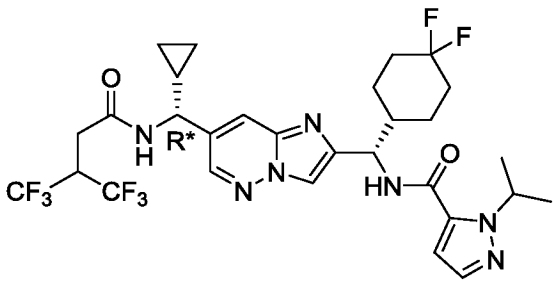

;

;

;

;

;

;

;

;


;

; и

.

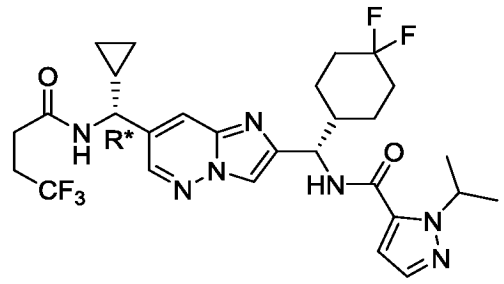
100. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой


.

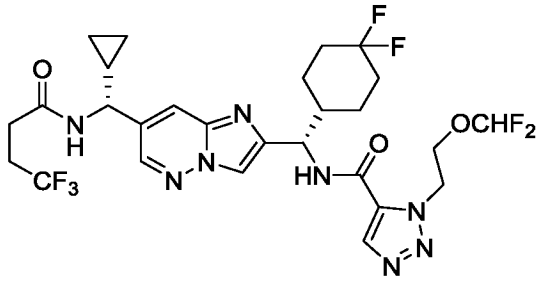
101. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой


.

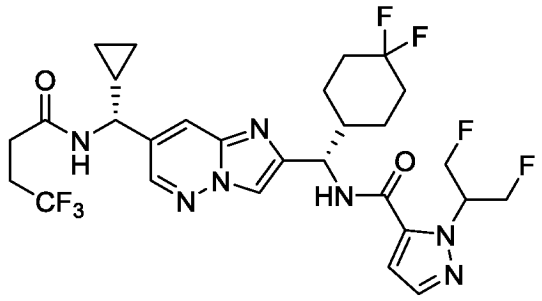
102. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



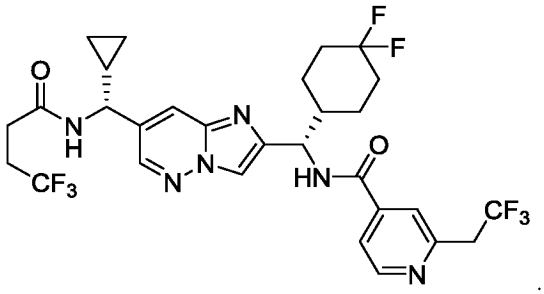
103. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



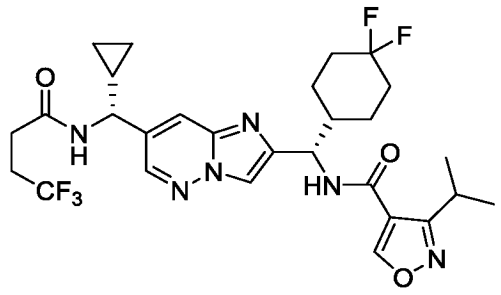
104. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



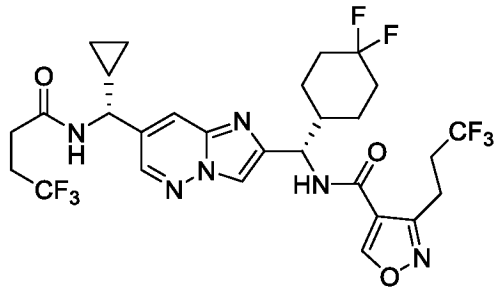
105. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



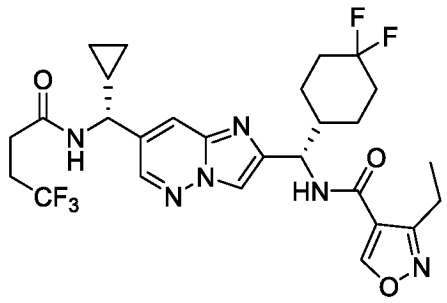
106. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



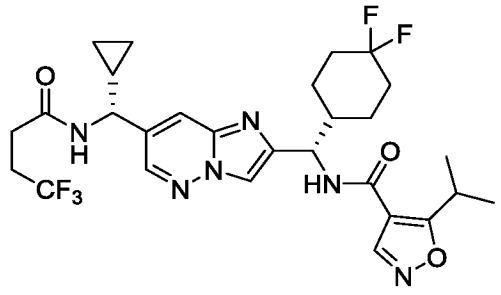
107. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



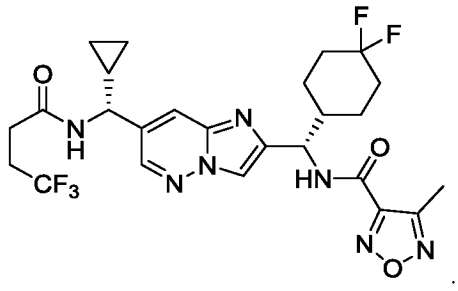
108. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



109. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

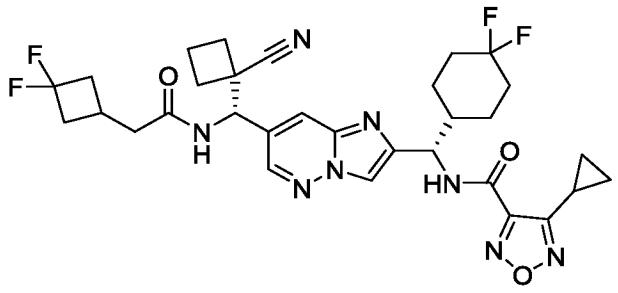
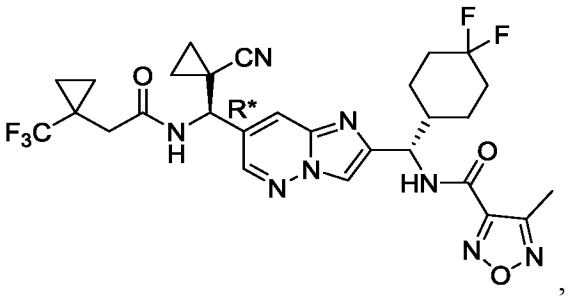
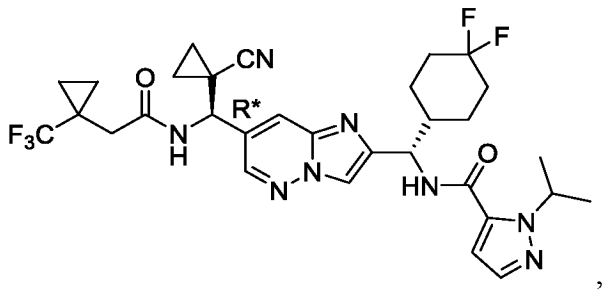
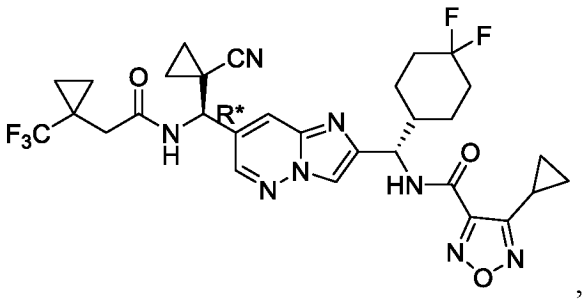
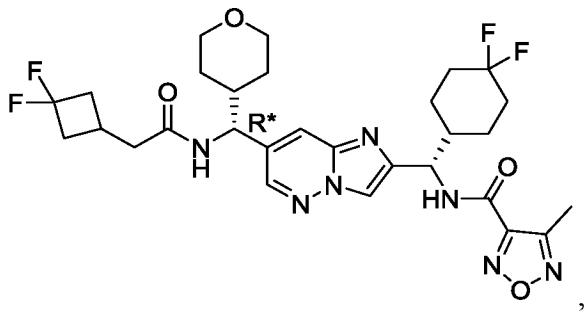
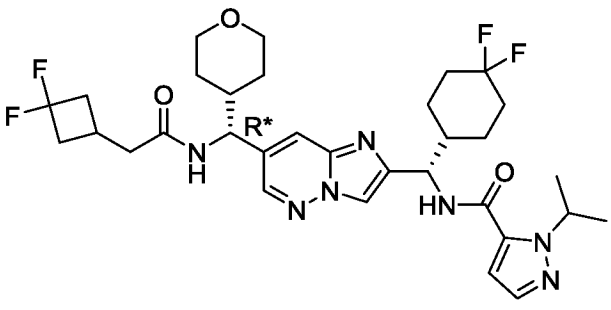


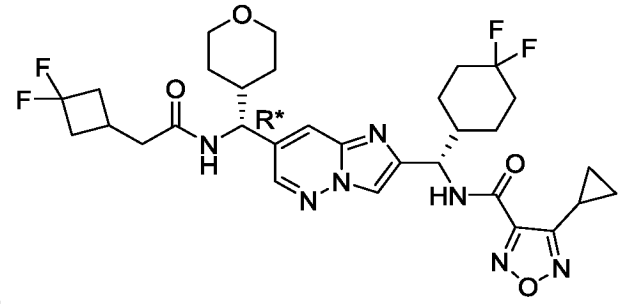
110. Соединение по п. 98 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

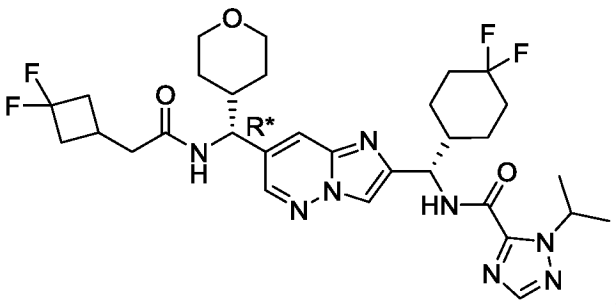


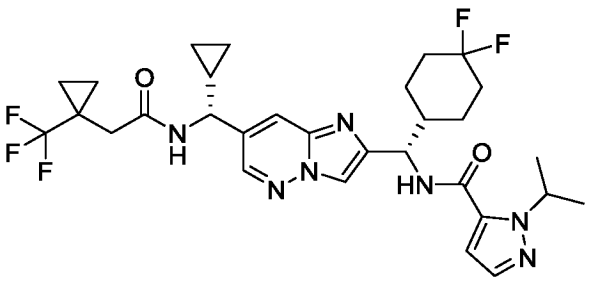
111. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице 2A, таблице 2B, таблице 2C, таблице 2D, таблице 2E, таблице 2F, таблице 2G, таблице 2H, таблице 2I, таблице 2J, таблице 2K и таблице 2M.

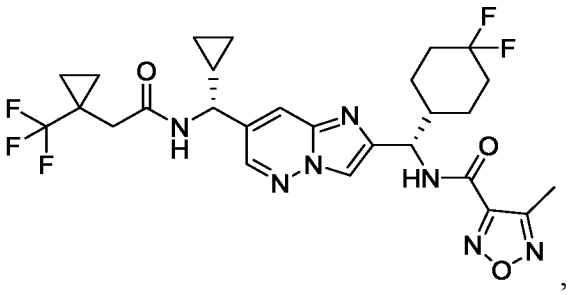
112. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:

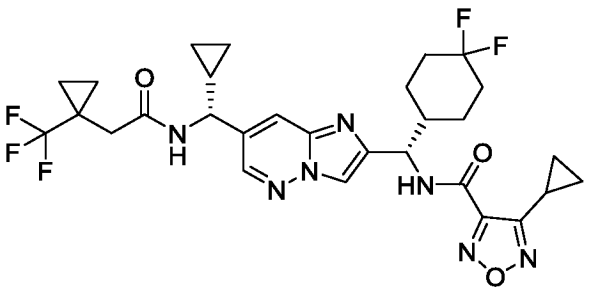

,

,

,

,

,


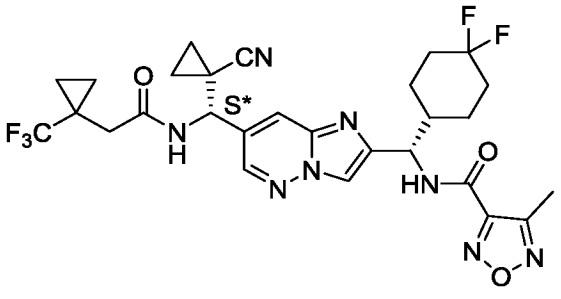

,

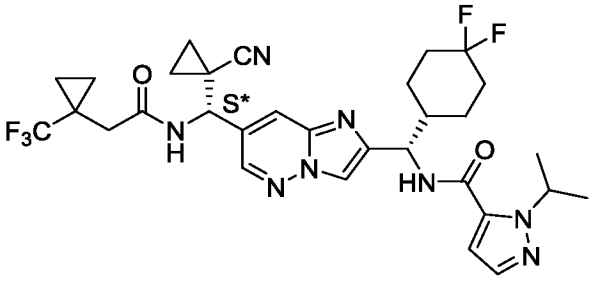

,


,

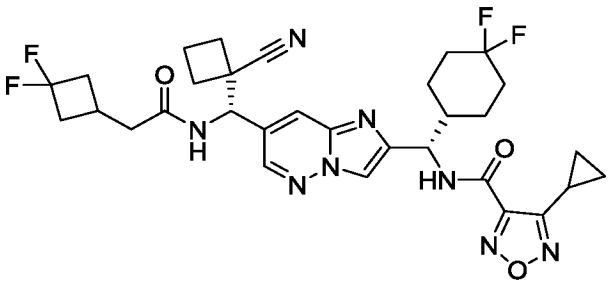

,


,

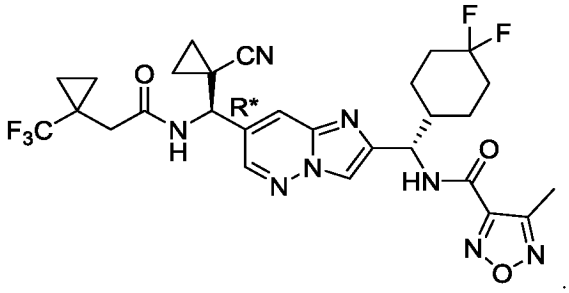

и


.

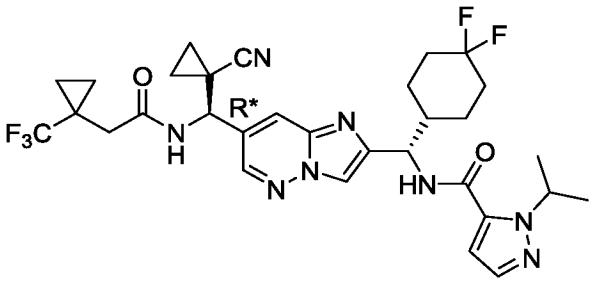
113. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



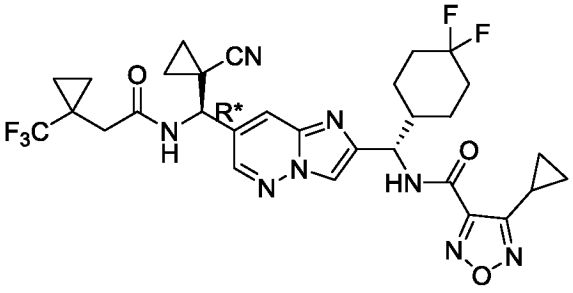
114. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



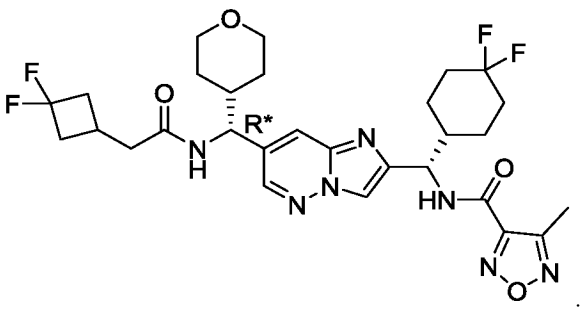
115. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



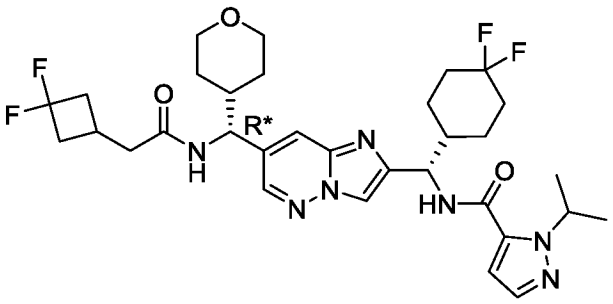
116. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



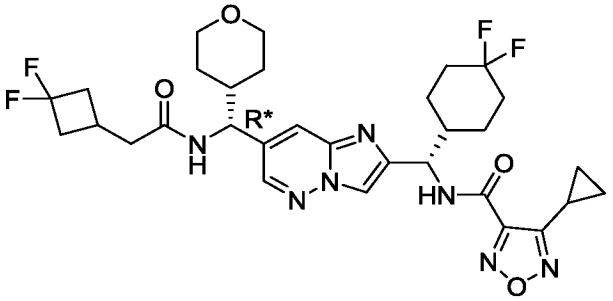
117. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



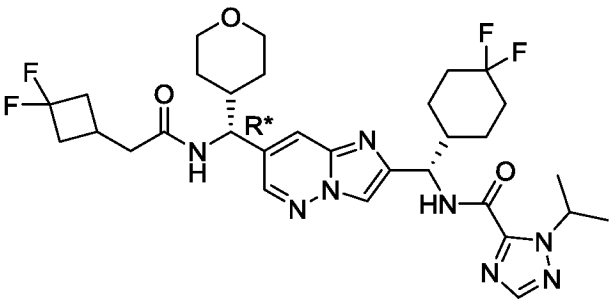
118. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



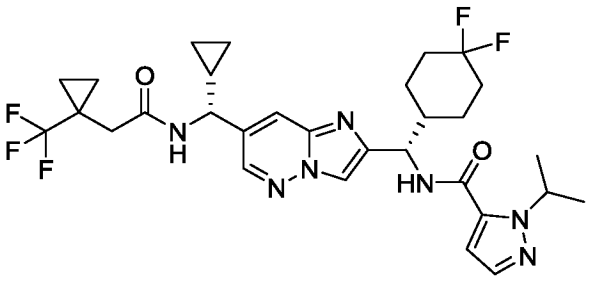
119. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



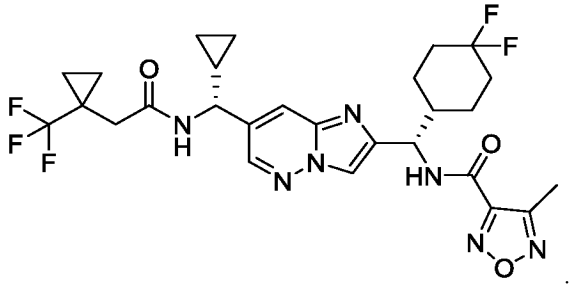
120. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



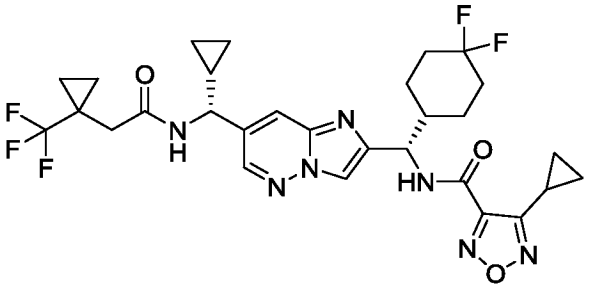
121. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



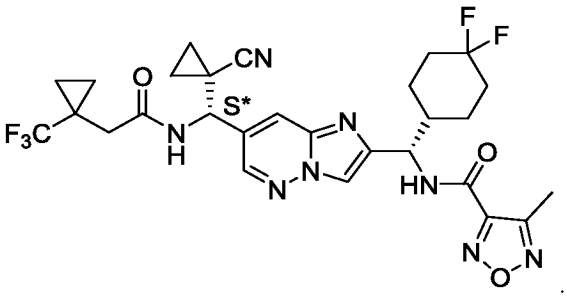
122. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



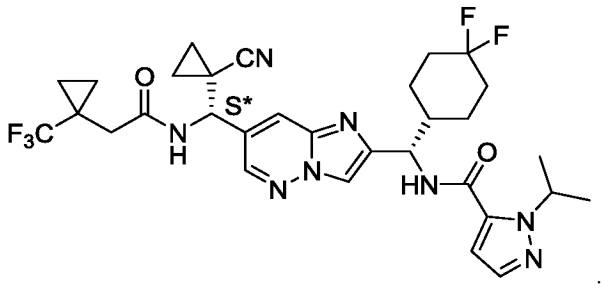
123. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



124. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



125. Соединение по п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



126. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

127. Фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания соединения по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

128. Фармацевтическая композиция по п. 126 или 127, которую вводят перорально.

129. Фармацевтическая композиция по п. 128, которую вводят в виде таблетки или капсулы.

130. Способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя смешивание соединения по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

131. Способ лечения и/или облегчения IL-17A-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий в себя введение требующему этого субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемой соли.

132. Способ по п. 131, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из: псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, буллезного пемфигоида, атопического дерматита, витилиго, рассеянного склероза, астмы, увеита, хронической обструктивной болезни легких, множественной миеломы и системной красной волчанки.

133. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз.

134. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориатический артрит.

135. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

136. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

137. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой гнойный гидраденит.

138. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой буллезный пемфигоид.

139. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой атопический дерматит.

140. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой витилиго.

141. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой рассеянный склероз.

142. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой системную красную волчанку.

143. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой астму.

144. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой увеит.

145. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких.

146. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой множественную миелому.

147. Способ по п. 132, в котором IL-17A-опосредованный воспалительный синдром, расстройство или заболевание представляет собой системную красную волчанку.

148. Способ по любому из пп. 132–147, в котором соединение по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

149. Способ по любому из пп. 132–148, в котором соединение по любому из пп. 1–125 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде таблетки или капсулы.

150. Соединение в соответствии с описанием в настоящем документе.

151. Способ в соответствии с описанием в настоящем документе.