

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392544 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.10

(54) МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИНА И ПИРИДАЗИНА, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/159,718; 63/159,720; 63/185,164;
63/185,692; 63/196,713; 63/196,715;
63/237,368; 63/252,459; 63/252,469

(32) 2021.03.11; 2021.03.11; 2021.05.06;
2021.05.07; 2021.06.04; 2021.06.04;
2021.08.26; 2021.10.05; 2021.10.05

(33) US

(86) PCT/US2022/019673

(87) WO 2022/192487 2022.09.15

(88) 2022.10.20

(71) Заявитель:

ЛЕЙТИГО БАЙОТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК.; ЛИБЕР ИНСТИТЮТ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Джонс Роберт М., Баджджи Ашок
(US), Монк Нэтаниель Джулиус
Томас, О'Коннор Сьюзан Дж.,
Рэтемелл Ричард Эдмунд, Гардинер
Уилльям Х., Таунсенд Роберт Джеймс,
Пайта Эндрейна Пэчеко, Брунавс
Майкл, Шейк Абдул Кадар, Шайн
Джонатан Пол, Виггинтон Иан
Джеймс, Ричардс Джонатан Филип,
Местэндри Марко Мичел, Дейвенпорт
Адам Джеймс (GB), Мойер Брайан,
Позласни Майкл, Барроу Джеймс (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к метилзамещенным соединениям пиридина и пиридазина, их производным и способам их применения. Соединения являются полезными в качестве фармакологических средств для лечения различных состояний, включая различные болевые состояния, зуд и кашель.

A1

202392544

202392544

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579135EA/042

МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИНА И ПИРИДАЗИНА, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

I. Область изобретения

Заявка в целом относится к метилзамещенным соединениям пиридина и пиридазина, их производным и применению таких соединений в качестве лекарственных средств.

II. Уровень техники

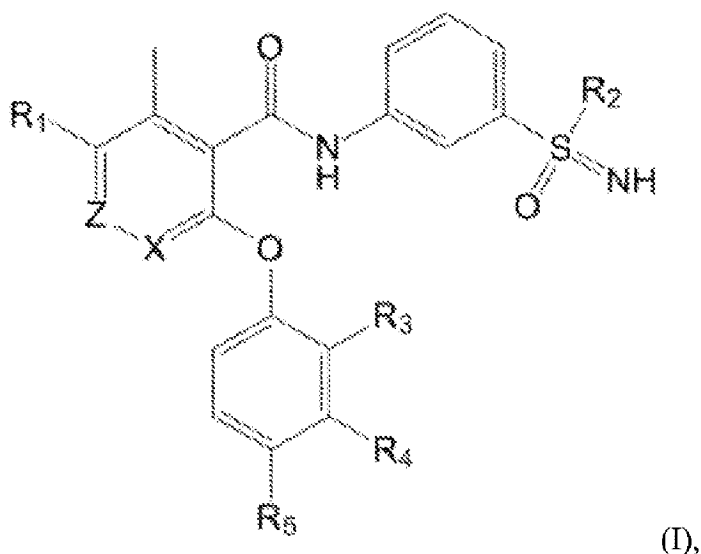
Миллионы людей страдают от состояний, связанных с болью, зудом и/или кашлем. Во многих случаях лекарственные средства, используемые для лечения такого состояния, не приносят облегчения или вызывают нежелательные побочные эффекты. Таким образом, существующие способы лечения являются неэффективными для многих пациентов, страдающих различными заболеваниями.

III. Сущность

Изобретение предоставляет соединения, которые полезны для лечения состояний, связанных с аберрантной активностью потенциалзависимых натриевых каналов $Na_v1.8$, таких как боль, зуд и кашель.

A. Первый набор соединений

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I):



где:

R_1 представляет собой $-CN$, $-CF_3$, необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, включая арильные или гетероарильные кольца, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамида, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично

ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность

R_2 представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

R_3 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R_4 представляет собой галоген, алкил или H;

R_5 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

X представляет собой CH или N; и

Z представляет собой CH или N,

при условии, что X и Z не могут оба представлять собой CH,

или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

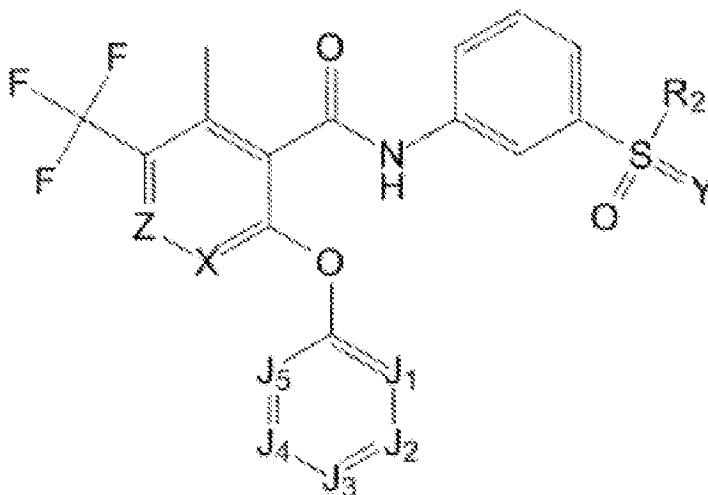
R_2 может представлять собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

R_3 может представлять собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

Фрагменты в R_5 могут быть замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, галогеналкокси, гидроксилем или галогеном.

Соединение формулы (I) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (II):



(II),

где:

каждый из J_1 , J_2 , J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;

J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR₈ или O;

Z представляет собой CH, N или N-O,

R₂ представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

в каждом случае R₆ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₃ алкил, C₃₋₅ циклоалкил, C₁₋₃ алкокси, CD₃ или CT₃; и

R₇ представляет собой H, галоген, -CD₃, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, -CF₃, -OCF₃, гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

R₈ представляет собой H, C₁₋₃ алкил или C₃₋₅ циклоалкил, ацил, при условии, что:

X и Z не могут быть одновременно CH; и

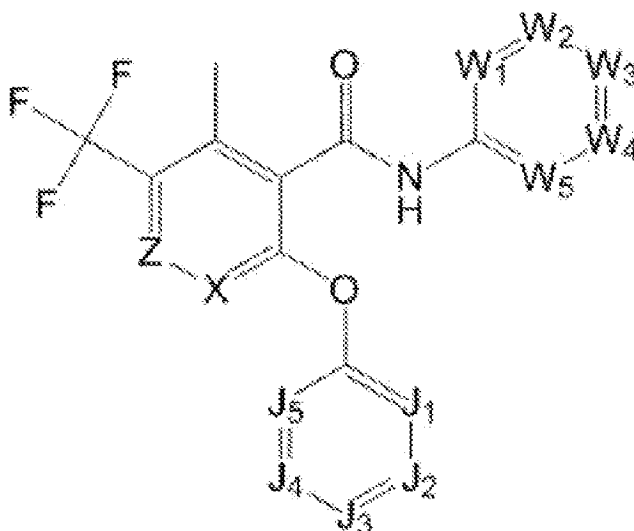
не более двух из J₁, J₂, J₃, J₄ и J₅ представляют собой N или N-O,

или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

R₂ может представлять собой -CH₃, -CD₃ или -CT₃, где D представляет собой дейтерий, и T представляет собой тритий.

Соединение формулы (II) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (III):



(III),

где:

каждый из J₁, J₂, J₄ и J₅ независимо представляет собой N, N-O или CR₆;

J₃ представляет собой N, N-O или CR₇;

каждый из W₁, W₂, W₃, W₄ и W₅ независимо представляет собой N, CH или CR₉;

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH, N или N-O,

каждый случай R_6 независимо представляет собой -H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой -H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, карбоциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

в каждом случае R_9 независимо представляет собой $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил, $-S(O)(NH)C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил; и

каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из -H и C_{1-5} алкила, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, имеющий 3-6 членов, в котором каждый из C_{1-5} алкила и гетероциклила необязательно замещен, если позволяет валентность,

при условии, что:

не более двух из J_1, J_2, J_3, J_4 и J_5 представляют собой N или N-O;

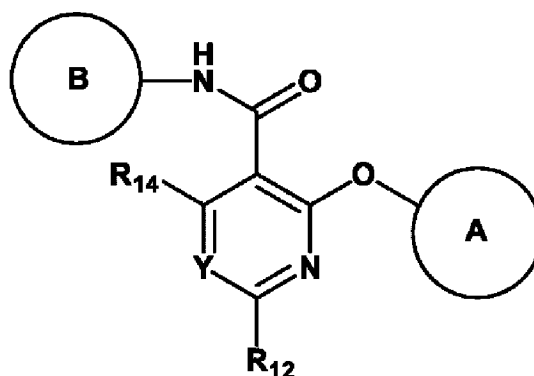
не более двух из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N;

не более трех из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой CR_9 ; и

X и Z не могут быть одновременно CH,

или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (IV),



(IV)

где:

Y представляет собой N или CR_{13} ;

A и B независимо представляют собой арил, гетероарил или 3-6-членное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где A является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями,

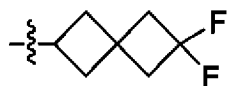
выбранными из:

H, галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано, SR', -CH₂-циклоалкила, -CF₂-циклоалки, -CH(CH₃)-циклоалкила, -CH₂-арила, -CF₂-арила, -CH(-CH₃)-арила, C(=O)-алкила, -C(=O)циклоалкила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂, гидроксид, -COOH (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонила, амина, NR'R'' -NHSOR', -NHC(=O)-алкил -NH(C=O)NR'R'', SO₂R', трифторметила, брома, хлора, фтора, циклопропилметила, сульфонилметила, 3-6-членного циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила, любой из которых может иметь один или несколько заместителей, где 3-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из O, S и N;

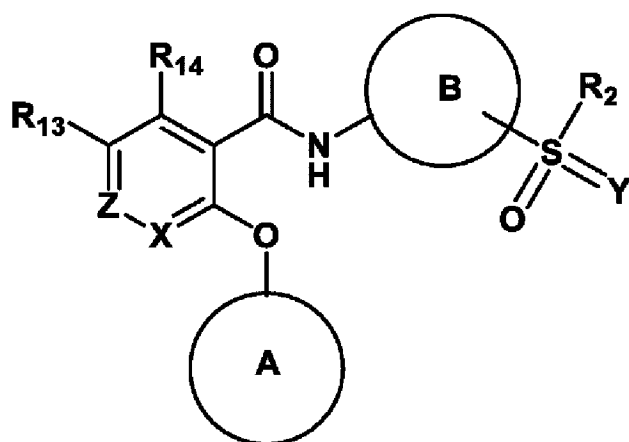
R₁₂, R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из: H, CF₃, галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано, -CH₂-циклоалкила, -CF₂-циклоалки, -CH(CH₃)-циклоалкила, -CH₂-арила, -CF₂-арила, -CH(-CH₃)-арила, C(=O)-алкила, -C(=O)циклоалкила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂, гидроксид, -COOH (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонила, амина, NR'R'' -NHSO₂R₁, -NHC(=O)-алкил -NH(C=O)NR'R'', спироциклила, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, карбоциклила, гетероциклила, арила или гетероарила, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонила, алкилсульфоксиминила, алкилсульфонила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂ циано, CF₃, CHF₂, OCH₃, OCF₃, конденсированный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

заместители R' и R'' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного, незамещенного гетероарила или CD₃.

В выбранных вариантах осуществления A представляет собой CH₂CF₃ или



В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (V),



(V)

A и B имеют значения, как описано в формуле (IV)

R₂ имеет значение, как описано в формуле (II)

R₁₃ и R₁₄ имеют значения, как описано в формуле (IV)

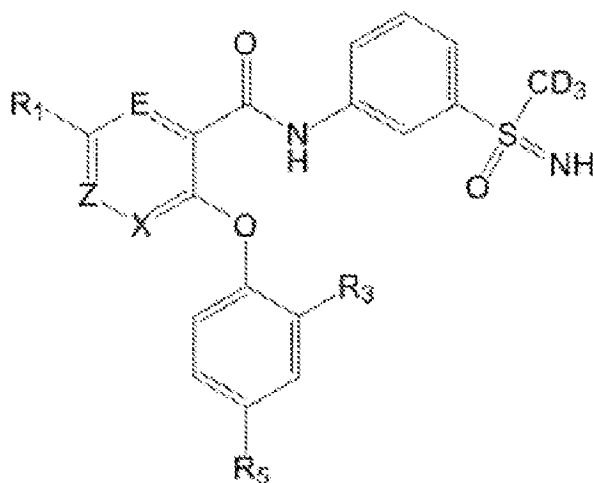
X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR₈ или O;

Z представляет собой CH, N или N-O.

B. Второй набор соединений

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I),

где:

R₁ представляет собой -CN или -CF₃;

R₃ представляет собой галоген, алкил, алкокси или -CD₃;

R₅ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF₃, OCF₃, конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

E представляет собой CH или CF;

X представляет собой СН или N;

Z представляет собой СН или N; и

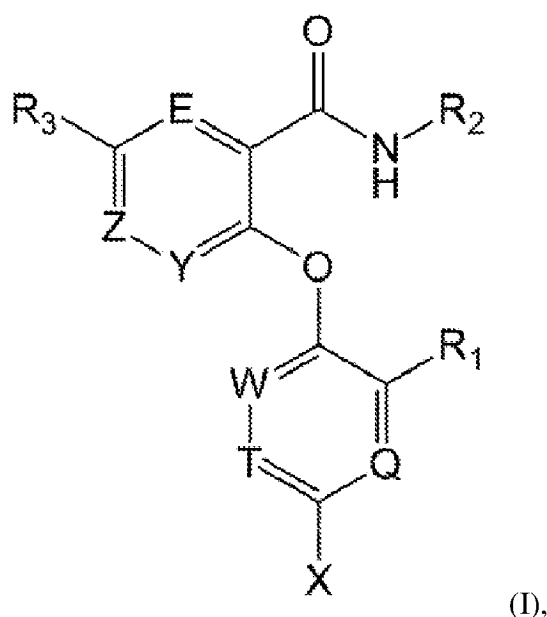
-CD₃ представляет собой полностью дейтерированную метильную группу, при условии, что X и Z не могут оба представлять собой СН, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

Фрагменты в R₅ могут быть замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, галогеналкокси, гидроксиллом или галогеном.

Соединение формулы (I) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

C. Третий набор соединений

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I):



где:

R₁ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкокси, C₃-C₄ циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R₂ выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из - (CH₂)_nNR^eC(O)N(R^e)₂, -(CH₂)_nNR^eC(O)N(R^j)₂, -(CH₂)_nNR^eC(O)NR^eR^j, -(CH₂)_nNR^eC(O)OR^j, -(CH₂)_nNR^eC(O)R^j, -(CH₂)_nNR^eR^j, -(CH₂)_nNR^eS(O)_mN(R^e)₂, -(CH₂)_nNR^eS(O)_mN(R^j)₂, -(CH₂)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j, -(CH₂)_nNR^eS(O)_mR^j, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины,

алкилтиоэфира, амина, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-C(O)R^j$, C_1-C_4 алкоксила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 циклогетероалкила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, циано, $-H$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, О-арила, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_2-C_6$ алкенила, $-OC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-OC_3-C_6$ циклоалкила, $-OH$, О-гетероарила, оксазолила, оксо, $-S(O)_2R^j$, $-SO_2$ арила, $-SO_2C_1-C_6$ алкенила, $-SO_2C_1-C_6$ алкила, $-SO_2C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2C_3-C_6$ циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^e$ -арила, $-SO_2NR^eC(O)C_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC(O)C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC(O)C_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^eC_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ алкенила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамида $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфонидаидил фторид $-S(O)(=NR^a)F$ и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

ненасыщенный гетероцикл необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероцикле и необязательно насыщенном гетероцикле независимо представляет собой O , S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H ;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_3-C_6$ циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH , CF или N ;

Q представляет собой CH , CF или N ;

T представляет собой CH , CF или N ;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N⁺O⁻;

Z представляет собой N, N⁺O⁻ или CH;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

R₂ может представлять собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный ненасыщенный гетероцикл.

R₁ может представлять собой H, галоген, C₁-C₃ алкил, C₃-C₄ циклоалкил, галогеналкил или галогенциклоалкил.

R₃ может представлять собой моно-, ди- или тригалоген-C₁-C₄ алкил. R₃ может представлять собой -CF₃.

E может представлять собой CH, CF или N.

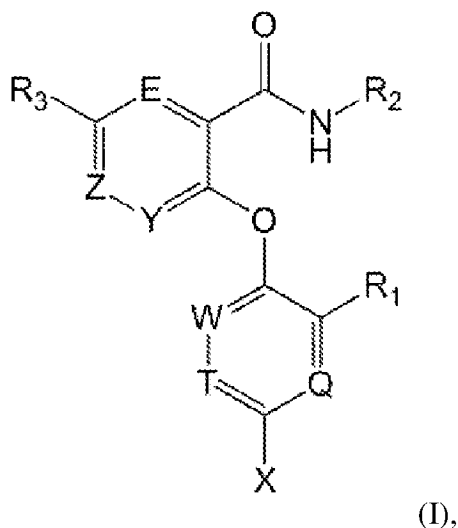
Q может представлять собой CH, CF или N.

T может представлять собой CH, CF или N.

W может представлять собой CH, CF или N.

D. Четвертый набор соединений

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I):



где:

R₁ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₃-C₄ циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R₂ выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероцикла, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероцикла необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного

карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^c)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^c)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, амина, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-C(O)R^j$, C_1-C_4 алкоксила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 циклогетероалкила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, циано, $-H$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, О-арила, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_2-C_6$ алкенила, $-OC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-OC_3-C_6$ циклоалкила, $-OH$, О-гетероарила, оксазолила, оксо, $-S(O)_2R^j$, $-SO_2$ арила, $-SO_2C_1-C_6$ алкенила, $-SO_2C_1-C_6$ алкила, $-SO_2C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2C_3-C_6$ циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^e$ -арила, $-SO_2NR^eC(O)C_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC(O)C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC(O)C_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^eC_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ алкенила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамида $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфонидаил фторид $-S(O)(=NR^a)F$, и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероциклиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O , S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H ;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_3$ - C_6 циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH или CF;

Q представляет собой CH, CF или N;

T представляет собой CH, CF или N;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N или N^+O^- ,

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений.

R_2 может представлять собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный ненасыщенный гетероцикл.

R_1 может представлять собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил или галогенциклоалкил.

R_3 может представлять собой моно-, ди- или тригалоген- C_1 - C_4 алкил. R_3 может представлять собой $-CF_3$.

E может представлять собой CH, CF или N.

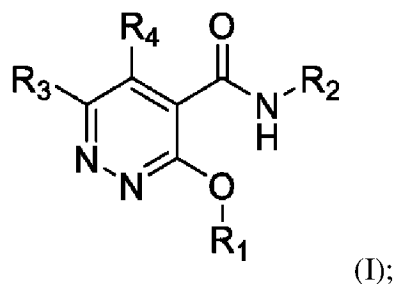
Q может представлять собой CH, CF или N.

T может представлять собой CH, CF или N.

W может представлять собой CH, CF или N.

E. Пятый набор соединений

В некоторых аспектах раскрытый в настоящем документе объект изобретения относится к соединению формулы (I):



где:

R_1 представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы,

состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, амина, нитро, арилоксила, арила, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила и арилалкоксила;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, амина, нитро, арилоксила, арила, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфаноила, алкилсульфооксида, сульфонида, морфолинила и оксазолила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $-NO_2$;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила и морфолинила, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3 - C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 ; и его фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых аспектах соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, галогена, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, и $-S-CF_3$;

R_2 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразолила, пиридин-1-оксида, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-триазолила и 1,3-бензотиазолила, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиридин-1-оксид, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3-бензотиазолил являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_1 - C_8 алкила, галогена, циано, оксо, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$ и $-CHF_2$, $-(CH_2)_q-OH$, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила, морфолинила, оксазолила, $-C(=O)-R_8$, где R_8 выбран из группы, состоящей из $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила, и C_1 - C_4 алкила, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ и $-N=S(=O)-(R_{11})_2$, где каждый R_9 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, $-CF_3$ или $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила, R_{10} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, и R_{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил, при

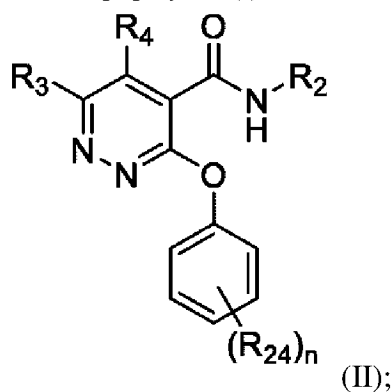
условии, что когда Y представляет собой азот и R₂ представляет собой фенил или пиридил, R₈ не может быть -NR₆R₇;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, -CF₃, C₁-C₈ алкоксила, -O-CH(F)₂, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₈ циклоалкила, -N⁺(=O)-O⁻;

R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C₁-C₈ алкоксила, -CF₃, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила и морфолинила, при условии, что R₃ и R₄ одновременно не являются водородом; или

R₃ и R₄ вместе образуют C₃-C₅ карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R₃ и R₄.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) включает соединение формулы (II):



где:

R₂ выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилалкоксила, арила, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфаноила, алкилсульфоксида, сульфонамида, морфолинила и оксазолила;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкоксила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₈ циклоалкила, -NO₂;

R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкоксила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила и морфолинила, при условии, что R₃ и R₄ одновременно не являются водородом; или

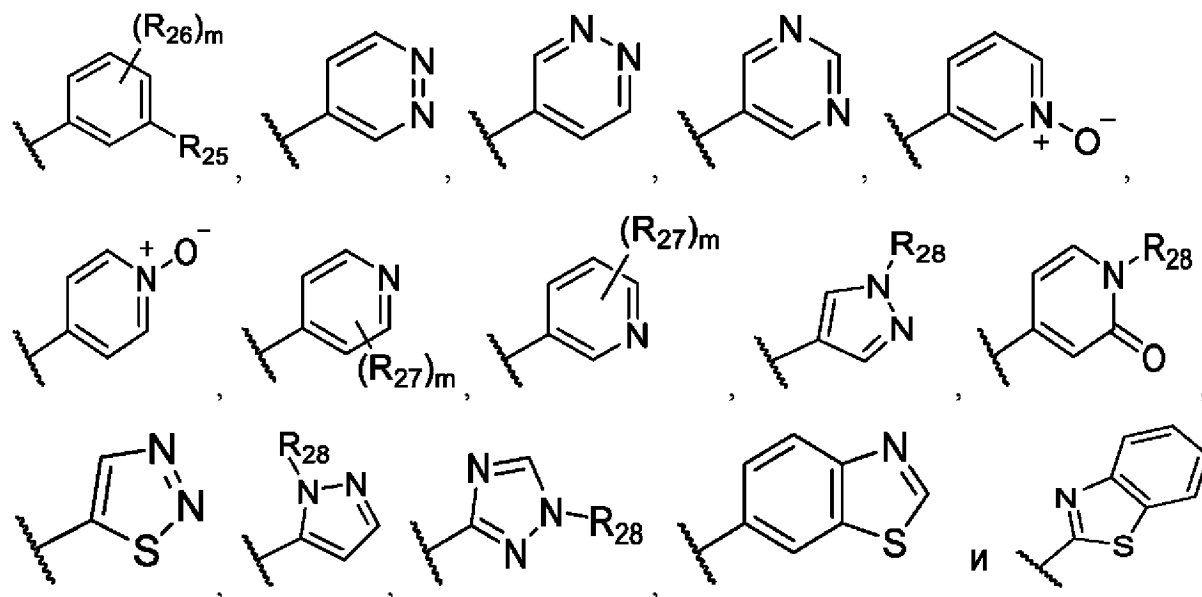
R₃ и R₄ вместе образуют C₃-C₅ карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R₃ и R₄;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R₂₄ независимо выбран из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила,

галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила, и арилалкоксила.

В некоторых аспектах соединения формулы (II) R₂ выбран из группы, состоящей из:



где:

m представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

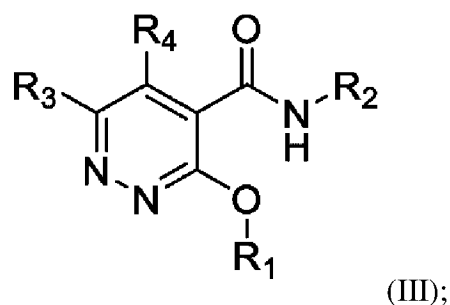
R₂₅ выбран из группы, состоящей из H, морфолинила, оксазолила, галогена, циано, -(CH₂)_q-OH, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -C(=O)-R₈, где R₈ выбран из группы, состоящей из -NR₆R₇ и C₁-C₄ алкила, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁ и -N=S(=O)-(R₁₁)₂, где каждый R₉ независимо представляет собой C₁-C₄ алкил, -CF₃ или -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄ алкил, и R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил, при условии, что когда Y представляет собой азот и R₂ представляет собой фенил или пиридил, R₈ не может быть -NR₆R₇;

R₂₆ представляет собой галоген или циано;

каждый R₂₇ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₈ алкоксила, циано, и -NR₆R₇; и

каждый R₂₈ независимо представляет собой H или C₁-C₄ алкил.

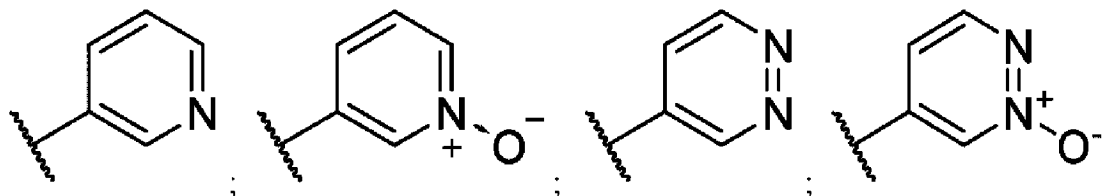
В некоторых аспектах соединение формулы (I) включает соединение формулы (III):



где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила;

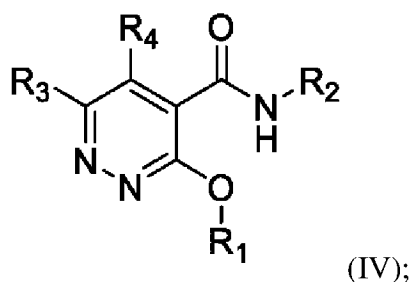
R_2 выбран из группы, состоящей из:



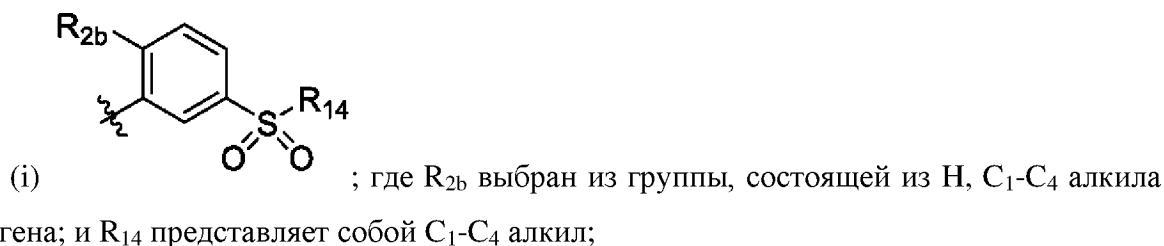
и

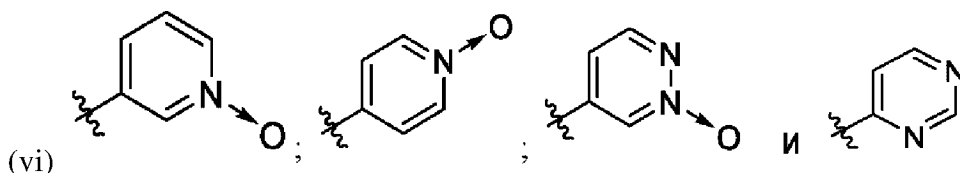
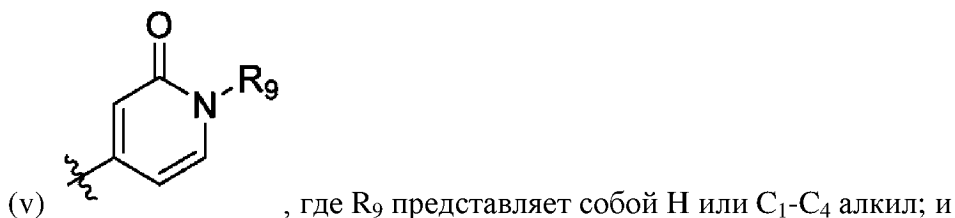
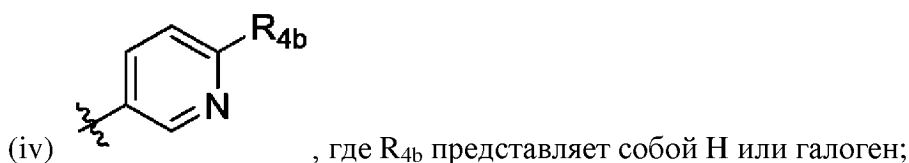
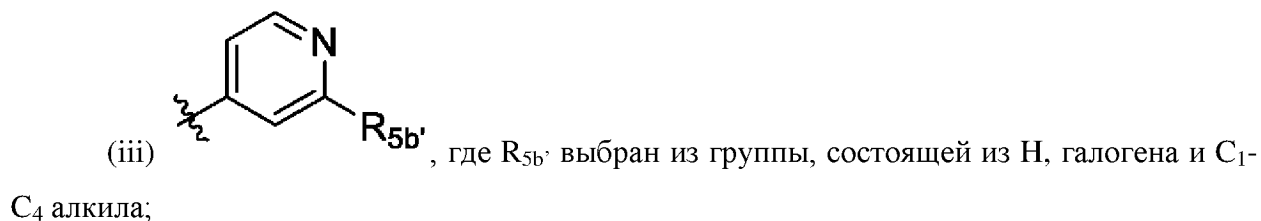
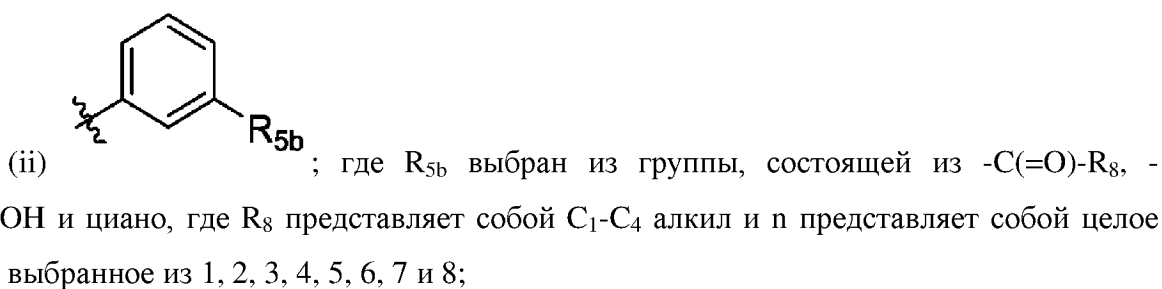
R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) включает соединение формулы (IV):



где R_2 выбран из группы, состоящей из:





F. Способы применения соединений

В другом аспекте изобретение относится к ингибиторам натриевого канала Na_v1.8. Ингибиторы могут иметь определенную химическую структуру, такую как структура любого из соединений, описанных выше.

В другом аспекте изобретение относится к способам лечения состояния у субъекта путем введения субъекту, страдающему заболеванием, соединения по изобретению, такого как любое из описанных выше.

Состояние может быть связано с аберрантной активностью натриевых каналов Na_v1.8. Состояние может представлять собой абдоминальную раковую боль, острый кашель, острый идиопатический поперечный миелит, острый зуд, острую боль, острую боль при серьезной травме/повреждении, гиперреактивность дыхательных путей, аллергический дерматит, аллергию, анкилозирующий спондилит, астму, атопию, болезнь Бехчета, синдром болезненного мочевого пузыря, боль при раке костей, повреждение плечевого сплетения, ожоговую травму, синдром жжения полости рта, болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенную головную боль, нейропатическую остеоартропатию Шарко, мукозит слизистой оболочки полости рта, индуцированный

химиотерапией, периферическую нейропатию, индуцированную химиотерапией, холестаза, хронический кашель, хронический зуд, хроническую боль в пояснице, хроническую боль, хронический панкреатит, хроническую посттравматическую головную боль, хроническую генерализованную боль, кластерную головную боль, комплексный региональный болевой синдром, комплексные региональные болевые синдромы, постоянную одностороннюю лицевую боль с дополнительными приступами, контактный дерматит, кашель, зубную боль, диабетическую нейропатию, диабетическую периферическую нейропатию, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, боль при дегенерации диска, дистальную сенсорную полиневропатию (DSP), связанную с высокоактивной антиретровирусной терапией (HAART), синдрома Элерса-Данлоса, эндометриоз, буллезный эпидермолиз, эпилепсию, эритромелалгию, болезнь Фабри, синдром фасеточных суставов, синдром неудачно оперированного позвоночника, наследственную гемиплегическую мигрень, фибромиалгию, глоссофарингеальную невралгию, глоссофарингеальную нейропатическую боль, подагру, боль при раке головы и шеи, воспалительное заболевание кишечника, воспалительную боль, наследственную эритромелалгию, синдром раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника, зуд, ювенильный идиопатический артрит, мастоцитоз, мелореостоз, мигрень, рассеянный склероз, мышечно-скелетное нарушение, миофасциальную орофациальную боль, нейродегенерацию после ишемии, нейрофиброматоз II типа, нейропатическую глазную боль, нейропатическую боль, нейропатическую боль, ноцицептивную боль, некардиальную боль в грудной клетке, неврит зрительного нерва, боль в слизистой оболочке полости рта, орофациальную боль, остеоартрит, остеоартрит, гиперактивность мочевого пузыря, врожденную пахионихию, боль, боль, возникшую вследствие рака, боль, возникшую вследствие химиотерапии, боль, возникшую вследствие диабета, болевой синдром, боль при эндопротезировании суставов, панкреатит, болезнь Паркинсона, пароксизмальное сильное болевое расстройство, пемфигус, периоперационную боль, периферическую нейропатию, персистирующую идиопатическую дентоальвеолярную боль, персистирующую идиопатическую лицевую боль, фантомную боль в ампутированных конечностях, фантомную боль в ампутированных конечностях, ревматическую полимиалгию, постгерпетическую невралгию, болевой синдром после мастэктомии, послеоперационную боль, постинсультную боль, боль после хирургического вмешательства, постторакалотомический болевой синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, предоперационную боль, прурит, псориаз, псориатический артрит, пудендальную невралгию, гангренозную пиодермию, периферическую нейропатию, индуцированную лучевой терапией, болезнь Рейно, почечные колики, почечные колики, почечную недостаточность, ревматоидный артрит, боль в слюнных железах, саркоидоз, ишиалгию, склеродермию, серповидноклеточную анемию, нейропатию мелких волокон, болю при травме спинного мозга, спондилолистез, спонтанную боль, боль в культе, подострый кашель, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, головную боль напряжения, невралгию тройничного нерва, сосудистые язвы на ногах, вульводинию или

расстройство, связанное с хлыстовой травмой. В другом аспекте изобретение относится к способам получения лекарственного средства с использованием соединения по изобретению, такого как любое из описанных выше.

В другом аспекте изобретение относится к продуктам, содержащим соединение по изобретению, такое как любое из описанных выше, для лечения состояния, такого как любое из описанных выше, у субъекта.

IV. Подробное описание

A. Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится описанный объект изобретения. Определения, представленные ниже, предназначены для дополнения и иллюстрации, а не исключения определений, которые будут очевидны для обычного специалиста в данной области при ознакомлении с настоящим изобретением.

Если не указано иное, группы, описанные ниже, являются необязательно замещенными, т.е. могут быть замещены в одном или нескольких положениях. Термины замещенный, независимо от того, предшествует ли им термин «необязательно» или нет, и заместитель, как они используются в настоящем документе, означают возможность замены одной или нескольких функциональных групп на другую функциональную группу или группы в молекуле при условии, что валентность всех атомов сохраняется. Когда в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Заместители также могут быть дополнительно замещены (например, заместитель арильной группы может иметь другой заместитель, такой как другая арильная группа, которая дополнительно замещена в одном или нескольких положениях).

Когда используется термин «независимо выбранный», упомянутые заместители (например, группы R, такие как группы R^h, R^j, и тому подобное, или переменные, такие как «m» и «n»), могут быть одинаковыми или разными. Например, R^h и R^j могут быть замещенными алкилами, или R^h может представлять собой водород, а R^j может представлять собой замещенный алкил и тому подобное.

Термины в единственном числе, при использовании в отношении группы заместителей, означают по меньшей мере один. Например, если соединение замещено алкилом или арилом, то это соединение необязательно замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом. Более того, если фрагмент замещен заместителем R, то группа может быть упомянута как «R-замещенная». Если фрагмент является R-замещенным, то этот фрагмент замещен по меньшей мере одним заместителем R, и каждый заместитель R необязательно отличается.

Названная «R» или группа как правило, имеет структуру, которая признана в данной области, как соответствующая группе с таким названием, если в данном описании

специально не указано иное. Для целей иллюстрации некоторые представители указанной выше группы «R» определены ниже.

Описание соединений настоящего изобретения ограничено принципами химической связи, известными специалистам в данной области. Соответственно, когда группа может быть замещена одним или большим числом заместителей, такие заместители выбирают таким образом, чтобы соблюсти относительные принципы химического связывания и придать соединениям, которые обладают внутренней нестабильностью и/или известны специалистам в данной области как вероятно нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и другие известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил, присоединенный к остальной молекуле через кольцевой гетероатом при соблюдении принципов химического связывания, известных специалистам в данной области, избегая тем самым нестабильных соединений.

Если специально не указано иное, «группа заместителей», как использовано в настоящем документе, включает функциональную группу, выбранную из одного или нескольких из следующих фрагментов, которые определены в настоящем описании.

Термин углеводород, используемый в настоящем описании, относится к любой группе, содержащей водород и углерод. Углеводород может быть замещенным или незамещенным. Как известно специалисту в данной области, все валентности должны соответствовать при формировании любых заместителей. Углеводород может быть ненасыщенным, насыщенным, разветвленным, неразветвленным, циклическим, полициклическим или гетероциклическим. Иллюстративные углеводороды дополнительно определены ниже в настоящем описании и включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, аллил, винил, н-бутил, трет-бутил, этинил, циклогексил и тому подобное.

Термин “алкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную цепь, ациклическую или циклическую насыщенную углеводородную группу или их комбинацию, и могут включать двух- и мновалентные группы, имеющие установленное число атомов углерода (например, C₁₋₁₀ означает один-десять атомов углерода, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). В конкретных вариантах осуществления термин “алкил” относится к C₁₋₁₀ включительно, включая 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 атомов углерода, линейным (т.е. "с прямой цепью"), разветвленным или циклическим насыщенным углеводородным радикалам, полученным из углеводородного фрагмента, содержащего от одного до двадцати атомов углерода, путем удаления одного атома водорода.

Иллюстративные насыщенные углеводородные группы включают, но, не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил, н-ундецил, додецил, циклогексил, (циклогексил)метил,

циклопропилметил и их гомологи и изомеры.

«Разветвленный» относится к алкильной группе, в которой низшая алкильная группа, такая как метил, этил или пропил, присоединена к линейной алкильной цепи. «Низший алкил» относится к алкильной группе, имеющей от 1 до примерно 8 атомов углерода (т.е. C₁₋₈ алкил), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. «Высший алкил» относится к алкильной группе, имеющей примерно от 10 до примерно 20 атомов углерода, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода.

Алкильные группы могут быть необязательно замещены ("замещенный алкил") одной или несколькими алкильной группой заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Термин «алкильной группой заместитель» включает, но, не ограничиваясь ими, алкил, замещенный алкил, галоген, ариламино, ацил, гидроксил, арилоксил, алкоксил, алкилтио, арилтио, аралкилоксил, аралкилтио, карбоксил, алкоксикарбонил, оксо и циклоалкил. Необязательно в алкильную цепь может быть введен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенного или незамещенного азота, где заместитель азота представляет собой водород, низший алкил (который также в настоящем документе называется "алкиламиноалкил") или арил.

Таким образом, термин «замещенный алкил» включает алкильные группы, как определено в настоящем документе, в которых один или несколько атомов или функциональных групп алкильной группы замещены другим атомом или функциональной группой, включая, например, алкил, замещенный алкил, галоген, арил, замещенный арил, алкоксил, гидроксил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, сульфат, циано и меркапто.

Термин «гетероалкил» сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, стабильную прямую или разветвленную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода или гетероатомов, или циклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 15 атомов углерода или гетероатомов. или их комбинации, состоящие по меньшей мере из одного атома углерода и по меньшей мере одного гетероатома, такого как O, N, P, Si или S, и где атомы азота, фосфора и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероатом(гетероатомы) O, N, P и S и Si могут быть расположены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но, не ограничиваясь ими, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ и -CN. Последовательно могут располагаться до двух или трех гетероатомов, как, например, -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

Как описано выше, гетероалкильные группы, как используется в настоящем описании, включают такие группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, такие как -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR, -S(O)R и/или -S(O)₂R'.

«Циклоалкил» относится к насыщенной моноциклической или полициклической

кольцевой системе из от примерно 3 до примерно 15 атомов углерода, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа также может быть необязательно замещена алкильной группой заместителем, как определено в настоящем описании, оксо и/или алкилен. В циклическую алкильную цепь необязательно могут быть введены один или несколько атомов кислорода, серы или замещенного или незамещенного азота, где заместитель азота представляет собой водород, незамещенный алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, обеспечивая, таким образом, гетероциклическую группу. Иллюстративные моноциклические циклоалкильные кольца включают циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циеогексенил, циклогептил и тому подобное.

Термин «циклоалкилалкил», используемый в настоящем документе, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая присоединена к фрагменту основной молекулы через алкиленовую группу, также как определено выше, например, C₁₋₂₀ алкиленовая группа. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилметил и циклопентилэтил.

Термин «карбоциклил» относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе из от примерно 3 до примерно 15 членов кольца, в которой все члены кольца представляют собой атомы углерода. Если не указано иное, карбоциклил может быть насыщенным, частично насыщенным (т.е. иметь одну или несколько двойных или тройных связей) или ароматическим.

Термин «гетероциклил» относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе из от примерно 3 до примерно 15 членов кольца, в которой по меньшей мере один член кольца представляет собой гетероатом, такой как N, O или S. Если не указано иное, гетероциклил может быть насыщенным, частично насыщенным (т.е. иметь одну или несколько двойных или тройных связей) или ароматическим. Примеры насыщенных и частично ненасыщенных неароматических гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, 3-оксетанил, 2-оксетанил, азетидинил, тиетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тио-дигидропиранил, тио-тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил, 4,5,6-тетрагидропиримидинил, 2,3-дигидрофуранил, дигидротиенил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, изоксазолидинил, пиразолидинил, тетразолил, имидазолил, изотиозолил, триазолил, азабициклооктанил, диазабициклооктанил, и все алкил, алкокси, галогеналкил и галогеналкокси замещенные производные любой из вышеупомянутых групп.

Термины «циклогетероалкил» и «гетероциклоалкил» относятся к насыщенной кольцевой системе, 3-10-членная циклоалкильная кольцевая система, которая включает один или несколько гетероатомов. Гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и могут представлять собой азот (N), кислород (O) или серу (S). Примеры

гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и тому подобное.

Циклогетероалкильное кольцо может быть необязательно конденсировано или иным образом присоединено к другим циклогетероалкильным кольцам и/или неароматическим углеводородным кольцам. Гетероциклические кольца включают кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, такие как кислород, сера и азот, в которых гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Примеры включают, но не ограничиваются ими, би- или трициклическую группу, включающую конденсированные шестичленные кольца, имеющие от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, где (i) каждое 5-членное кольцо имеет 0-2 двойных связей, каждое 6-членное кольцо имеет 0-2 двойных связей и каждое 7-членное кольцо имеет 0-3 двойных связей, (ii) гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, (iii) гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован, и (iv) любое из вышеуказанных гетероциклических колец может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом. Иллюстративные циклогетероалкильные кольцевые системы включают, но не ограничиваясь ими, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидил, пиперазинил, индолинил, хинуклидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиадиазинанил, тетрагидрофуранил и тому подобное.

Ненасыщенный углеводород, карбоциклил или гетероциклил имеет одну или несколько двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных углеводородов включают, но не ограничиваясь ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, относится к одновалентной группе, производной C_{2-20} включительно, прямого или разветвленного углеводородного фрагмента, имеющего по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, путем удаления одного водорода молекулы. Алкенильные группы включают, например, этенил (т.е. винил), пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, пентенил, гексенил, октенил, алленил и бутадиенил.

Термин «циклоалкенил», используемый в настоящем документе, относится к циклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиен, циклогексенил, 1,3-циклогексадиен, циклогептенил, циклогептатриенил и циклооктенил.

Термин «алкинил», используемый в настоящем документе, относится к одновалентной группе, полученной из прямого или разветвленного углеводорода C_{2-20} с заданным числом атомов углерода, содержащего по меньшей мере одну тройную связь

углерод-углерод. Примеры «алкинила» включают этинильную, 2-пропинильную (пропаргил), 1-пропинильную, пентинильную, гексинильную и гептинильную группы и тому подобное.

Термин «алкилен» сам по себе или часть другого заместителя относится к прямой или разветвленной двухвалентной алифатической углеводородной группе, производной алкильной группы, имеющей от 1 до примерно 20 атомов углерода, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть прямой, разветвленной или циклической. Алкиленовая группа также может быть необязательно ненасыщенной и/или замещена одной или несколькими «алкильной группы заместителями». В алкиленовую группу необязательно может быть введен один или несколько атомов кислорода, серы или замещенного или незамещенного азота (также называемых в настоящем документе «алкиламиноалкил»), где заместитель азота представляет собой алкил, как описано ранее. Примеры алкиленовых групп включают метилен ($-\text{CH}_2-$); этилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); пропилен $(\text{CH}_2)_3$, циклогексилен ($-\text{C}_6\text{H}_{10}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_r-$, где каждый из q и r независимо представляет собой целое число от 0 до примерно 20, например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, и R представляет собой водород или низший алкил; метилendiоксил ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$); и этилендиоксил ($-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$).

Термин "гетероалкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентную группу, производную гетероалкила, примером которой являются, но не ограничивается этим, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Для гетероалкиленовой группы гетероатомы также могут занимать как один, так и оба конца цепи (например, алкиленоксо, алкилендиоксо, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.). Еще дополнительно, для алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп, неориентированная линкерная группа косвенно указана направлением, в котором данная формула линкерной группы изображена. Например, формула $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ - представляет как $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ -, так и $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$.

Термин «спироциклил» относится к полициклическому соединению, в котором два кольца имеют один атом, например углерод, как единственный общий член двух колец. Таким образом, «спироциклоалкил» относится к циклоалкильной группе с двумя кольцами, имеющими один общий углерод, а «спирогетероциклоалкил» или «спирогетероциклоалкил» относится к циклогетероалкильной группе с двумя кольцами, имеющими один общий атом углерода или другой атом, например, азот.

Термин «арил», если не указано иное, означает ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно.

Термин «гетероарил» относится к группам (или кольцам), которые содержат от одного до четырех гетероатомов (в каждом отдельном кольце в случае нескольких колец), выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(атомы)

азота необязательно кватернизированы. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через углерод или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-кумолил и 6-хинолил. Заместители для каждой указанной выше арильной и гетероарильной кольцевой системы выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Термины "арилен" и "гетероарилен" относятся к двухвалентным формам арила и гетероарила, соответственно.

Если гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил включает определенное количество членов (например, «3-7-членный»), термин «член» относится к атому углерода или гетероатому.

Подразумевается, что каждый из приведенных выше терминов включает как замещенные, так и незамещенные формы указанной группы. Необязательные заместители представлены ниже.

Заместителями могут быть одна или несколько из множества групп, выбранных из, но не ограничиваясь ими: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$, CF_3 , фторированного C_{1-4} алкила и $-NO_2$ в количестве от нуля до $(2m' + 1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в таких группах. R' , R'' , R''' и R'''' каждый может независимо относиться к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арилу, замещенному 1-3 галогенами), замещенному или незамещенному алкилу, алкокси- или тиоалкокси-группам, или арилалкильным группам. Другие неограничивающие примеры заместителей включают (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_3-C_8) алкинил, галоген, галоген (C_1-C_6) алкил, гидроксид, $-O(C_1-C_6)$ алкил, галоген (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_6-C_{10}) арил, гетероциклил, гетероарил, амино, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-ОН, (C_1-C_6) алкил-О- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкил (C_6-C_{10}) арил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-S(O)NR'R''$, $-S(O)_2(C_1-C_6)$ алкил, $-S(O)_2NR'R''$, $-O(C_1-C_6)$ алкил- $S(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-O(C_1-C_6)$ алкил- $S(O)NR'R''$, $-O(C_1-C_6)$ алкил- $S(O)_2(C_1-C_6)$ алкил и $-O(C_1-C_6)$ алкил- $S(O)_2NR'R''$.

Как используется в настоящем документе группа «алкокси» представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы посредством двухвалентного кислорода.

Когда соединение по настоящему изобретению включает более чем одну группу R, например, каждую из групп R независимо выбирают таким образом, чтобы она представляла собой каждую из групп R', R'', R''' и R''', когда присутствует более чем одна из таких групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, -NR'R'' предназначен для включения, но не ограничивается этим, 1-пирролидинила и 4-морфолинила. Из приведенного выше описания заместителей специалисту в данной области будет понятно, что термин «алкил» предназначен для включения групп, включающих атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такими как галогеналкил (например, -CF₃ и -CH₂CF₃) и ацил (например, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, и тому подобное).

Два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы -T-C(O)-(CRR')_q-U-, где T и U независимо представляют собой -NR-, -O-, -CRR'- или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы -A-(CH₂)_r-B-, где A и B независимо представляют собой -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4.

Одна из одинарных связей сформированного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы -(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X' представляет собой -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -S(O)₂NR'-. Заместители R, R', R'' и R''' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Как используется в настоящем документе, термин «ацил» относится к группе органической кислоты, в которой -ОН карбоксильной группы заменен другим заместителем и имеет общую формулу RC(=O)-, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу, как определено в настоящем документе). Как таковой, термин «ацил» конкретно включает арилацильные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил- и 2-фенилацетильная группа. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Ацильные группы также предназначены для включения амидов, -RC(=O)NR, сложных эфиров, -RC(=O)OR', кетонов, -RC(=O)R' и альдегидов, -RC(=O)H.

Термины «алкоксил» или «алкокси» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к насыщенным (т.е. алкил-О-) или ненасыщенным (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группам, присоединенным к фрагменту основной части молекулы через атом кислорода, где термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» являются

такими, как описано ранее, и могут включать C_{1-20} включительно, линейные, разветвленные или циклические, насыщенные или ненасыщенные оксоуглеводородные цепи, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил», как используется в настоящем документе, относится к простому алкил-О-алкиловому эфиру, такому как метоксиэтильная или этоксиметильная группа.

«Арилоксил» относится к арил-О- группе, где арильная группа является такой, как описано ранее, включая замещенный арил. Термин «арилоксил», используемый в настоящем документе, может относиться к фенолоксилилу или гексилоксилилу, и алкилу, замещенному алкилу, галогену или алкоксилзамещенному фенолоксилилу или гексилоксилилу.

«Аралкил» относится к арилалкильной группе, где арил и алкил являются такими, как описано ранее, и включают замещенный арил и замещенный алкил. Примеры аралкильных групп включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

«Аралкилоксил» относится к аралкил-О- группе, где аралкильная группа является такой, как описано выше. Примером аралкилоксильной группы является бензилоксил, т.е. $C_6H_5-CH_2-O-$. Аралкилоксильная группа может быть необязательно замещенной.

«Алкоксикарбонил» относится к алкил-О- $C(=O)-$ группе. Примеры алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

«Арилоксикарбонил» относится к арил-О- $C(=O)-$ группе. Примеры арилоксикарбонильных групп включают фенокси- и нафтокси-карбонил.

«Аралкоксикарбонил» относится к аралкил-О- $C(=O)-$ группе. Примером аралкоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил.

«Карбамоил» относится к амидной группе формулы $-C(=O)NH_2$.

«Алкилакарбамоил» относится к группе $R'RN-C(=O)$, где один из R и R' представляет собой водород, а другой из R и R' представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано выше. «Диалкилкарбамоил» относится к $R'RN-C(=O)-$ группе, где каждый из R и R' независимо представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано ранее.

Термин «карбонилдиоксил», как используется в настоящем документе, относится к карбонатной группе формулы $-O-C(=O)-OR$.

«Ацилоксил» относится к ацил-О- группе, где ацил является таким, как описано ранее.

Термин «амино» относится к группе $-NH_2$, а также относится к азотсодержащей группе, как известно в данной области, полученной из аммиака путем замены одного или более водородных радикалов органическими группами. Например, термины «ациламино» и «алкиламино» относятся к конкретным N-замещенным органическим группам с ацильными и алкильными заместителями, соответственно.

«Аминоалкил», как используется в настоящем документе, относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. Более предпочтительно, термины алкиламино, диалкиламино и триалкиламино, как используется в настоящем документе, относятся к одной, двум или трем, соответственно, алкильным группам, как определено ранее, присоединенным к фрагменту основной части молекулы через атом азота. Термин алкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет собой алкильную группу, как определено ранее; тогда как, термин диалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''$, где R' и R'' , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин триалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''R'''$, где R' , R'' и R''' , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Кроме того, R' , R'' и/или R''' , вместе взятые необязательно могут представлять собой $-(CH_2)_k-$, где k равен целому числу от 2 до 6. Примеры включают, но, не ограничиваются ими, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламин.

Аминогруппа представляет собой $-NR'R''$, где R' и R'' обычно выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

Термины простой алкилтиоэфир и тиоалкоксил относятся к насыщенной (т.е. алкил-S-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, присоединенной к фрагменту основной части молекулы через атом серы. Примеры тиоалкоксильных групп включают, но, не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио и т.п.

«Ациламино» относится к ацил-NH- группе, где ацил является таким, как описано ранее. «Ароиламино» относится к ароил-NH- группе, где ароил является таким, как описано ранее.

Термин «карбонил» относится к $-C(=O)-$ группе и может включать альдегидную группу, представленную общей формулой $R-C(=O)H$.

Термин «карбоксил» относится к $COOH$ группе. Такие группы также называются в настоящем документе как фрагмент «карбоновой кислоты».

Термин «циано» относится к группе $-CN$.

Термины «галоген», «галогенид» и «галоген» относятся к группам фтора, хлора, брома и йода.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими галогенами. Кроме того, термин «галогеналкил» включает моногалогеналкил и полигалогеналкила. Например, термин «галоген(C_{1-4})алкил» включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термины «галогенциклоалкил» и «циклогалогеналкил» относятся к

циклоалкильной группе с одним или несколькими галогенами.

Термин «гидроксил» относится к группе -ОН.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной группой -ОН.

Термин «меркапто» относится к группе -SH.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, который имеет двойную связь с атомом углерода или с другим элементом.

Термин «нитро» относится к группе -NO₂.

Термин «тио» относится к соединению, описанному ранее в настоящем документе, в котором атом углерода или кислорода заменен атомом серы.

Термин «сульфат» относится к группе -SO₄.

Термин тиогидроксил или тиол, используемый в настоящем документе, относится к группе формулы -SH.

Более конкретно, термин «сульфид» относится к соединению, имеющему группу формулы -SR.

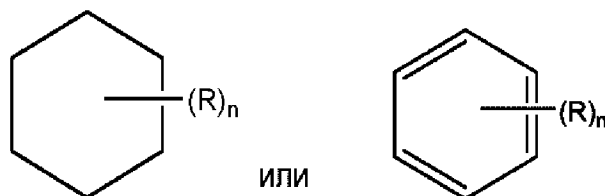
Термин «сульфон» относится к соединению, имеющему сульфонильную группу -S(O₂)R'.

Термин «сульфоксид» относится к соединению, имеющему сульфинильную группу -S(O)R.

Термин уреидо относится к группе мочевины формулы -NH-CO-NH₂.

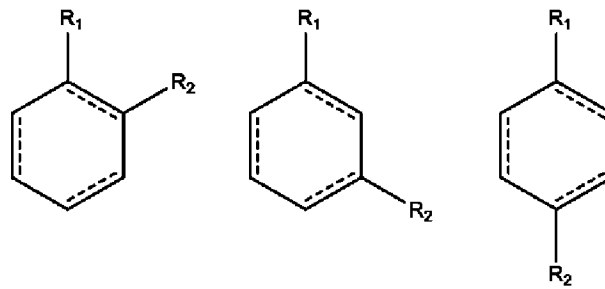
Если гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил включает определенное количество членов (например, «3-7-членный»), термин «член» относится к углероду или гетероатому.

Кроме того, структура, обычно представленная формулой:



используемая в настоящем документе, относится к кольцевой структуре, например, но не ограничиваясь ими, 3-углеродному, 4-углеродному, 5-углеродному, 6-углеродному, 7-углеродному и тому подобное, алифатическому и/или ароматическому циклическому соединению, включая насыщенную кольцевую структуру, частично насыщенную кольцевую структуру и ненасыщенную кольцевую структуру, содержащую заместительную группу R, где группа R может присутствовать или отсутствовать, и когда присутствует каждая одна или несколько групп R может быть замещена на одном или нескольких доступных атомах углерода кольцевой структуры. Присутствие или отсутствие группы R и количество групп R определяется значением переменной «n», которая представляет собой целое число, обычно имеющее значение в диапазоне от 0 до количества атомов углерода в кольце, доступных для замещения. Каждая группа R, если их более чем одна, замещается на доступном углероде кольцевой структуры, а не на другой группе R.

Например, приведенная выше структура, где n имеет значение от 0 до 2, будет включать группы соединений, включая, но не ограничиваясь ими:



и тому подобное.

Пунктирная линия, обозначающая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что связь может присутствовать или отсутствовать в кольце. То есть, пунктирная линия, представляющая связь в циклической кольцевой структуре, указывает на то, что кольцевая структура выбрана из группы, состоящей из насыщенной кольцевой структуры, частично насыщенной кольцевой структуры и ненасыщенной кольцевой структуры.

Символ () указывает на точку присоединения фрагмента к оставшейся части молекулы.

Когда указанный атом ароматического кольца или гетероциклического ароматического кольца определен как «отсутствующий», указанный атом заменяется прямой связью.

Каждый из указанных выше терминов (например, "алкил", "гетероалкил", "циклоалкил" и "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", "фосфонат" и "сульфонат", а также их двухвалентные производные) предназначены для включения как замещенных, так и незамещенных форм указанных групп. Необязательные заместители для каждого типа групп предоставлены ниже.

Заместители для одновалентных и двухвалентных производных алкильных, гетероалкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных групп (включая группы, часто называемые как алкилен, алкенил, гетероалкилен, гетероалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил и гетероциклоалкенил) могут представлять собой одну или несколько из множества групп, выбранных из, но не ограничиваются ими: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галоген, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$, CF_3 , фторированного C_{1-4} алкила и $-NO_2$ в количестве от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в таких группах. R' , R'' , R''' и R'''' каждый может независимо относиться к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арил, замещенный 1-3 галогенами), замещенному или незамещенному алкилу, алкокси- или тиоалкокси-группам, или

арилалкильным группам. Как используется в настоящем документе группа «алкокси» представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы посредством двухвалентного кислорода. Когда соединение по настоящему изобретению включает более чем одну группу R, например, каждую из групп R независимо выбирают таким образом, чтобы она представляла собой каждую из групп R', R'', R''' и R''', когда присутствует более чем одна из таких групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, -NR'R'' предназначен для включения, но не ограничивается этим, 1-пирролидинила и 4-морфолинила. Из приведенного выше описания заместителей специалисту в данной области будет понятно, что термин «алкил» предназначен для включения групп, включающих атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такими как галогеналкил (например, -CF₃ и -CH₂CF₃) и ацил (например, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, и тому подобное).

Подобно заместителям, описанным выше для алкильных групп, примеры заместителей для арильной и гетероарильной групп (а также их двухвалентных производных) разнообразны и выбраны, например, из: галогена, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'C(O)NR''R''', -NR''C(O)OR', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'' -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN и -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, фтор(C₁₋₄)алкокси и фтор(C₁₋₄)алкила, в количестве от нуля до общего числа открытых валентностей на ароматической кольцевой системе; и где R', R'', R''' и R'''' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение по настоящему изобретению включает более чем одну группу R, например, каждую из групп R независимо выбирают таким образом, чтобы она представляла собой каждую из групп R', R'', R''' и R''', когда присутствует более чем одна из таких групп.

Два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы -T-C(O)-(CRR')_q-U-, где T и U независимо представляют собой -NR-, -O-, -CRR'- или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы -A-(CH₂)_r-B-, где A и B независимо представляют собой -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4.

Одна из одинарных связей сформированного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы -(CRR')_s-X'- (C''R''')_d-, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X' представляет собой -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-,

$-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'$. Заместители R, R', R'' и R''' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Как используется в настоящем документе, термин «ацил» относится к группе органической кислоты, в которой $-OH$ карбоксильной группы заменена другим заместителем и имеет общую формулу $RC(=O)-$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклическую, гетероциклическую или ароматическую гетероциклическую группу, как определено в настоящем документе). Как таковой, термин «ацил» конкретно включает ариладельные группы, такие как 2-(фуран-2-ил)ацетил- и 2-фенилацетильная группа. Конкретные примеры ацильных групп включают ацетил и бензоил. Ацильные группы также предназначены для включения амидов, $-RC(=O)NR'$, сложных эфиров, $-RC(=O)OR'$, кетонов, $-RC(=O)R'$ и альдегидов, $-RC(=O)H$.

Термины «алкоксил» или «алкокси» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к насыщенным (т.е. алкил-О-) или ненасыщенным (т.е. алкенил-О- и алкинил-О-) группам, присоединенным к фрагменту основной части молекулы через атом кислорода, где термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» являются такими, как описано ранее, и могут включать C_{1-20} включительно, линейные, разветвленные или циклические, насыщенные или ненасыщенные оксоуглеводородные цепи, включая, например, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, н-бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и н-пентоксил, неопентоксил, н-гексоксил и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил», как используется в настоящем документе, относится к простому алкил-О-алкиловому эфиру, такому как метоксиэтильная или этоксиметильная группа.

«Арилоксил» относится к арил-О- группе, где арильная группа является такой, как описано ранее, включая замещенный арил. Термин «арилоксил», используемый в настоящем документе, может относиться к фенолоксилилу или гексилоксилилу, и алкилу, замещенному алкилу, галогену или алкоксилзамещенному фенолоксилилу или гексилоксилилу.

«Аралкил» относится к ариладельной группе, где арил и алкил являются такими, как описано ранее, и включают замещенный арил и замещенный алкил. Примеры аралкильных групп включают бензил, фенилэтил и нафтилметил.

«Аралкилоксил» относится к аралкил-О- группе, где аралкильная группа является такой, как описано ранее. Примером аралкилоксильной группы является бензилоксил, т.е. $C_6H_5-CH_2-O-$. Аралкилоксильная группа может быть необязательно замещенной

«Алкоксикарбонил» относится к алкил-О- $C(=O)-$ группе. Примеры алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

«Арилоксикарбонил» относится к арил-О- $C(=O)-$ группе. Примеры арилоксикарбонильных групп включают фенокси- и нафтокси-карбонил.

«Аралкоксихарбонил» относится к аралкил-О-С(=О)- группе. Примером аралкоксихарбонильной группы является бензилоксихарбонил.

«Карбамоил» относится к амидной группе формулы $-C(=O)NH_2$. «Алкилакарбамоил» относится к группе $R'RN-C(=O)$, где один из R и R' представляет собой водород, а другой из R и R' представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано выше. «Диалкилкарбамоил» относится к $R'RN-C(=O)$ - группе, где каждый из R и R' независимо представляет собой алкил и/или замещенный алкил, как описано ранее.

Термин карбонилдиоксил, как используется в настоящем документе, относится к карбонатной группе формулы $-O-C(=O)-OR$.

«Ацилоксил» относится к ацил-О- группе, где ацил является таким, как описано ранее.

Термин «амино» относится к группе $-NH_2$, а также относится к азотсодержащей группе, как известно в данной области, полученной из аммиака путем замены одного или более водородных радикалов органическими группами. Например, термины «ациламино» и «алкиламино» относятся к конкретным N-замещенным органическим группам с ацильными и алкильными заместителями, соответственно.

«Аминоалкил», как используется в настоящем документе, относится к аминогруппе, ковалентно связанной с алкиленовым линкером. Более предпочтительно, термины алкиламино, диалкиламино и триалкиламино, как используется в настоящем документе, относятся к одной, двум или трем, соответственно, алкильным группам, как определено ранее, присоединенным к фрагменту основной части молекулы через атом азота. Термин алкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет собой алкильную группу, как определено ранее; тогда как, термин диалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''$, где R' и R'', каждый независимо, выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Термин триалкиламино относится к группе, имеющей структуру $-NR'R''R'''$, где R', R'' и R''', каждый независимо, выбран из группы, состоящей из алкильных групп. Кроме того, R', R'' и/или R''', вместе взятые необязательно могут представлять собой $-(CH_2)_k$, где k равен целому числу от 2 до 6. Примеры включают, но, не ограничиваются ими, метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил, метилэтиламино, изопропиламино, пиперидино, триметиламино и пропиламин.

Аминогруппа представляет собой $-NR'R''$, где R' и R'' обычно выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

Термины простой алкилтиоэфир и тиоалкоксил относятся к насыщенной (т.е. алкил-S-) или ненасыщенной (т.е. алкенил-S- и алкинил-S-) группе, присоединенной к фрагменту основной части молекулы через атом серы. Примеры тиоалкоксильных групп включают, но, не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-

бутилтио и т.п.

«Ациламино» относится к ацил-NH- группе, где ацил является таким, как описано ранее. «Ароиламино» относится к ароил-NH- группе, где ароил является таким, как описано ранее.

Термин «карбонил» относится к $-C(=O)-$ группе и может включать альдегидную группу, представленную общей формулой $R-C(=O)H$.

Термин «карбоксил» относится к $-COOH$ группе. Такие группы также называются в настоящем документе как фрагмент «карбоновой кислоты».

Термин «циано» относится к группе $-C\equiv N$.

Термины «галло», «галогенид» и «галоген», используемые в настоящем документе, относятся к группам фтора, хлора, брома и йода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C_{1-4})алкил» включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин «гидроксил» относится к группе $-OH$.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной группой $-OH$.

Термин «меркапто» относится к группе $-SH$.

Термин «оксо», используемый в настоящем документе, означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода или с другим элементом, в том числе с азотом пиридинового кольца, с образованием пиридин N-оксида.

Термин «нитро» относится к группе $-NO_2$, которую также можно представить как $-N^+(=O)-O^-$.

Термин «тио» относится к соединению, описанному ранее в настоящем документе, в котором атом углерода или кислорода заменен атомом серы.

Термин «сульфат» относится к группе $-SO_4$.

Термин тиогидроксил или тиол, используемый в настоящем документе, относится к группе формулы $-SH$.

Более конкретно, термин «сульфид» относится к соединению, имеющему группу формулы $-SR$.

Термин «сульфон» относится к соединению, имеющему сульфонильную группу $-S(O_2)R$.

Термин «сульфоксид» относится к соединению, имеющему сульфинильную группу $-S(O)R$.

Термин уреидо относится к группе мочевины формулы $-NH-CO-NH_2$.

По всему описанию и формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать все таутомеры, конгенеры, оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, где такие изомеры и смеси существуют.

По всему описанию и формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать все таутомеры, конгенеры, оптические и стереоизомеры, а также рацемические смеси, где такие изомеры и смеси существуют.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрические атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы которых могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как D- или L- для аминокислот, и индивидуальные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения не включают соединения, которые, как известно в данной области, слишком нестабильны для синтеза и/или выделения. Настоящее изобретение предназначено для включения соединений в рацемической, скалемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)-, или D- и L-изомеры могут быть получены при использовании хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных методов. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем описании, также предназначены для включения всех стереохимических форм структуры; т.е. R и S конфигурации для каждого асимметрического центра. Таким образом, в объем изобретения входят индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси настоящих соединений.

Как будет очевидно специалисту в данной области, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, все такие таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер", как используется в настоящем документе, относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии, и которые легко преобразовываются из одной изомерной формы в другую.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем описании, также предназначены для включения соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие указанные структуры с заменой водорода дейтерием или тритием, или заменой ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению также могут содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде солей и, в частности, в виде фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает такие соли. Примеры применимых форм солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты

(например, (+)-тарtrato, (-)-тарtrato или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты, и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Такие соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Также включенными являются соли присоединения основания, такие как соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или аналогичные соли. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистой форме, либо в подходящем инертном растворителе, или путем ионного обмена. Примеры приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаляновая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включенными являются соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, и соли органических кислот, подобных глюкуроновой или галактуриновой кислотам, и т.п. Определенные конкретные соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые дают возможность преобразовывать соединения, как в соли присоединения основания, так и в кислотно-аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятыми методами.

Исходная форма соединения отличается от различных форм соли некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая формы гидратов. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать во множественных кристаллических или аморфных формах. Как правило, все физические формы эквивалентны для использования, предусмотренного настоящим изобретением, и предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам, настоящее изобретение предоставляет соединения, которые представлены в пролекарственной форме. Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях, обеспечивая соединения настоящего изобретения. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы

в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими методами *in vivo* окружающей среде. Например, пролекарства могут быть медленно преобразованы в соединения настоящего изобретения при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Термин «защитная группа» относится к химическим фрагментам, которые блокируют некоторые или все реакционноспособные фрагменты соединения и предотвращают участие таких фрагментов в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена, например, к фрагментам, перечисленным и описанным в T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). При использовании различных защитных групп может быть целесообразно, чтобы каждая (различная) защитная группа удалялась различными способами. Защитные группы, которые расщепляются в совершенно разных условиях реакции, предоставляют возможность по-разному удалять такие защитные группы.

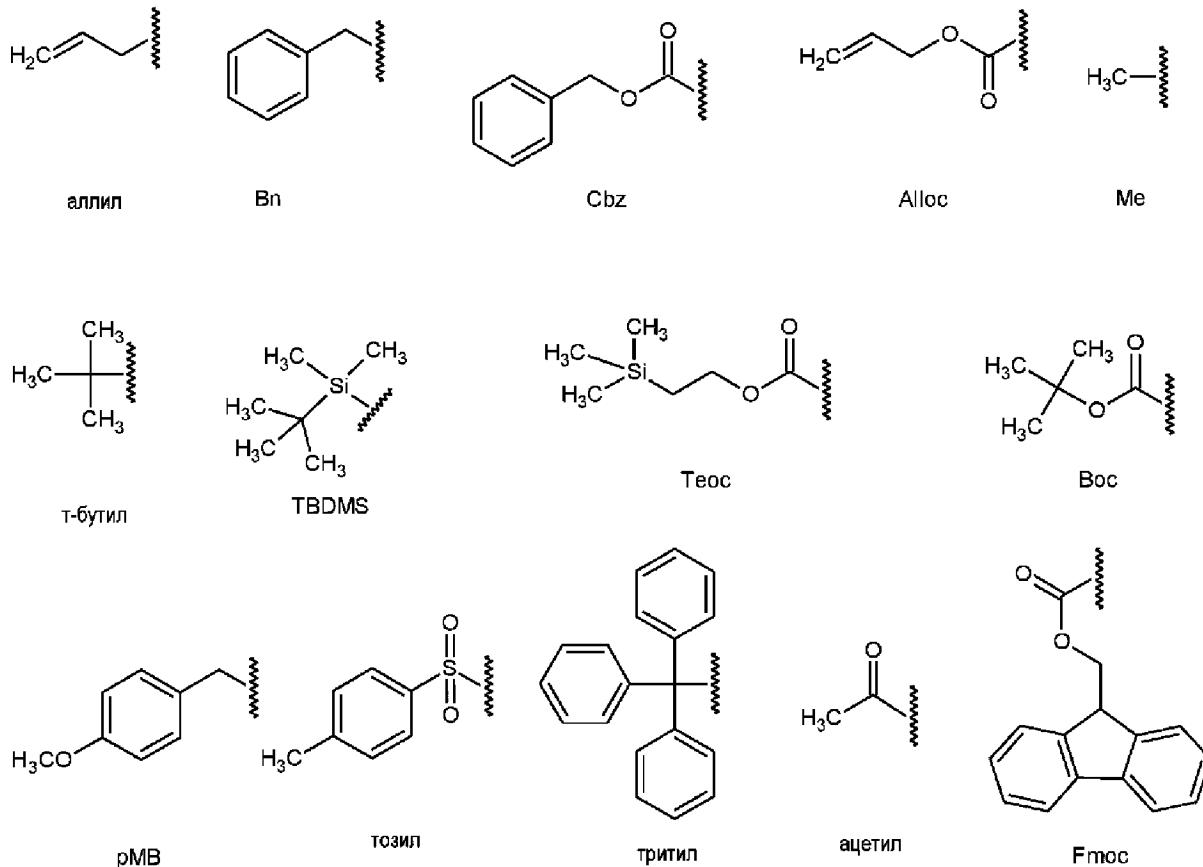
Например, защитные группы могут быть удалены с помощью кислоты, основания и гидрогенолиза. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, кислотонеустойчивы и могут быть использованы для защиты реакционноспособных карбоксильных или гидроксильных групп в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz-группами, которые могут быть удалены путем гидрогенолиза, и Fmoc-группами, которые неустойчивы к действию оснований. Реакционноспособные группы карбоновой кислоты и гидроксильные группы могут быть заблокированы с помощью неустойчивых к действию оснований групп, таких как, но без ограничения, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, заблокированных с помощью неустойчивых к действию кислот групп, таких как третбутилкарбамат, или с помощью карбаматов, которые устойчивы к действию кислот и оснований, но удаляются гидролитически.

Реакционноспособные группы карбоновых кислот и гидроксильные группы могут также быть заблокированы удаляемыми при гидролизе защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как аминогруппы, способные образовывать водородные связи с кислотами, могут быть заблокированы группами, неустойчивыми к действию оснований, такими как Fmoc-группа. Реакционноспособные группы карбоновой кислоты могут быть заблокированы удаляемыми путем окисления защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, тогда как совместно присутствующие аминогруппы могут быть заблокированы неустойчивыми к действию фторидов силилкарбаматами.

Аллильные блокирующие группы можно использовать в присутствии кислотных и основных защитных групп, так как последние стабильны и могут быть впоследствии удалены с помощью металлсодержащих или пи-кислотных катализаторов. Например, защита аллил-блокированной карбоновой кислоты может быть снята с помощью палладий(0)-катализируемой реакции в присутствии неустойчивой к действию кислоты трет-бутилкарбаматной или неустойчивой к действию основания ацетатной защитных групп амина. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой может быть

присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток присоединен к смоле, функциональная группа остается блокированной и не может вступать в реакцию. После высвобождения из смолы функциональная группа доступна для взаимодействия.

Типичные блокирующие/защитные группы включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



Следуя устоявшейся патентно-правовой конвенции, указание на единственное число, когда используется в настоящем документе, включая пункты формулы изобретения, относится к «одному или более». Таким образом, ссылка на «субъект» включает множество субъектов, если в контексте четко не указано обратное (например, множество субъектов) и так далее.

По всему описанию и в пунктах формулы изобретения термины «содержать», «содержащий» и «состоящий из» не используются в исключительном смысле, за исключением случаев, когда контекст требует иное. Аналогичным образом, предполагается, что термин «включать» и его грамматические варианты не являются ограничивающими, так что перечисление элементов в списке не исключает других подобных элементов, которые могут быть заменены или добавлены к перечисленным элементам.

Для целей настоящего описания и прилагаемых пунктов формулы изобретения, если не указано иное, все числовые обозначения величин, размеров, габаритов, пропорций, форм, составов, параметров, процентов, количеств, характеристик и других числовых значений, используемых в настоящем описании и пунктах формулы

изобретения, должны пониматься как изменяемые во всех случаях термином «примерно», даже когда термин «примерно» не указан прямо со значением, количеством или диапазоном. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в настоящем описании и прилагаемых пунктах формулы изобретения, не являются точными и не нуждаются в уточнении, но могут быть приблизительными и/или больше или меньше требуемых, с учетом допустимых погрешностей, коэффициентов преобразования, округлений, ошибок измерения и тому подобное, и других факторов, известных специалистам в данной области, в зависимости от желаемых свойств, которые стремились получить при помощи настоящего изобретения. Например, термин «примерно» в отношении значения может быть предназначен для включения вариантов в определенных вариантах осуществления $\pm 100\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 50\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 20\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$ от указанной величины, так что варианты являются подходящими для осуществления раскрываемых способов или применения раскрываемых композиций.

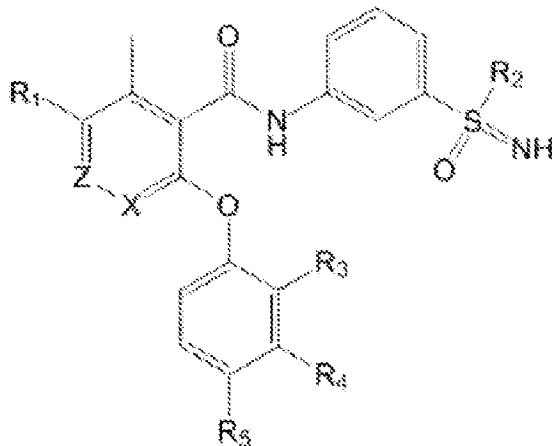
Далее, термин «примерно», когда используется в связи с одним или более числами или числовыми диапазонами, следует понимать, как относящийся ко всем таким числам, включая все числа в диапазоне, и изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже представленных численных значений. Перечисление численных диапазонов путем внесения конечных точек всех чисел, например целых чисел, включая их дробные значения, входящие в данный диапазон (например, перечисление от 1 до 5 включает 1, 2, 3, 4 и 5, а также их дробные значения, например, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1 и т.п.) и любой диапазон внутри этого диапазона.

Соединения

Изобретение предоставляет соединения, которые модулируют, например, ингибируют активность потенциалзависимых натриевых каналов NaV1.8.

А. Первый набор соединений

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (I):



(I),

где:

R_1 представляет собой $-CN$, $-CF_3$, необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, включая арильные или гетероарильные кольца, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонила, алкилсульфоксиминила, алкилсульфонамида, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

R_2 представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

R_3 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R_4 представляет собой галоген, алкил или H;

R_5 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

X представляет собой CH или N; и

Z представляет собой CH или N,

при условии, что X и Z не могут оба представлять собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

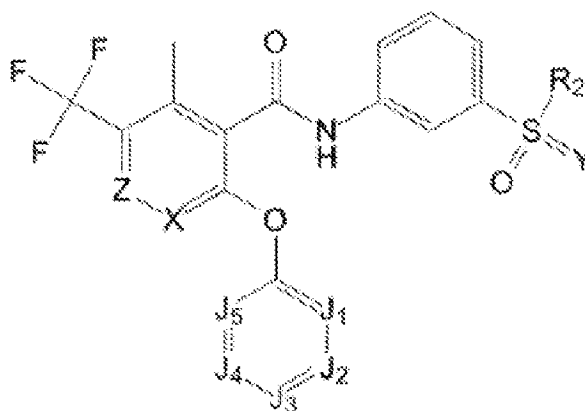
R_2 может представлять собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

R_3 может представлять собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

Фрагменты в R_5 могут быть замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, галогеналкокси, гидроксилем или галоген.

Соединение формулы (I) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру Формулы (II):



(II),

где:

каждый из J_1 , J_2 , J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;

J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR_8 или O;

Z представляет собой CH, N или N-O,

R_2 представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

R_8 представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил,

при условии, что:

X и Z не могут быть одновременно CH; и

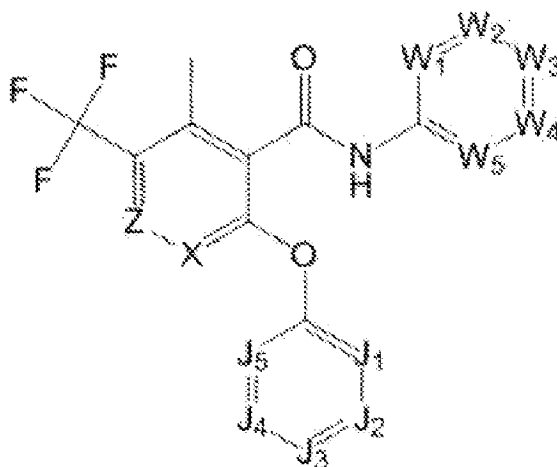
не более двух из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 и J_5 представляют собой N или N-O,

или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанных соединений.

R_2 может представлять собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

Соединение формулы (II) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (III):



(III),

где:

каждый из J_1 , J_2 , J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;

J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;

каждый из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 независимо представляет собой N, CH или CR_9 ;

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH, N или N-O,

в каждом случае R_6 независимо представляет собой -H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой -H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, карбоциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

в каждом случае R_9 независимо представляет собой $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил, $-S(O)(NH)C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил; и

каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из -H и C_{1-5} алкила, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, имеющий 3-6 членов, в котором каждый из C_{1-5} алкила и гетероциклила необязательно замещен, если позволяет валентность,

при условии, что:

не более двух из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 и J_5 представляют собой N или N-O;

не более двух из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 представляют собой N;

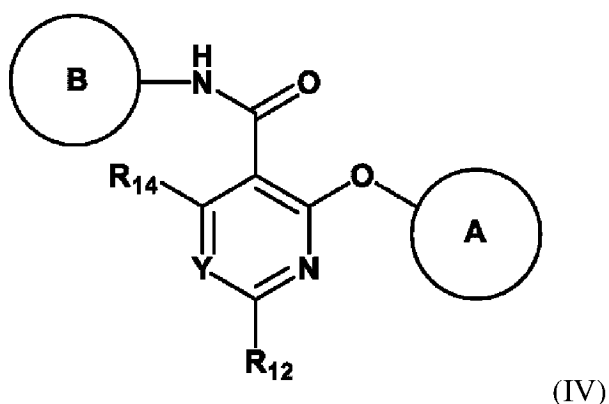
не более трех из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 представляют собой CR_9 ; и

X и Z не могут быть одновременно CH,

или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанных соединений.

Соединения по изобретению могут быть обогащены изотопом в любом положении, для которого атомная масса не указана иным образом. Например, соединения могут иметь один или несколько атомов водорода, замененных атомами дейтерия или атомами трития. Изотопное замещение или обогащение может происходить по атомам углерода, серы, фосфора или других атомов. Например, без ограничений, атомы фтора могут быть обогащены ^{19}F , атомы углерода могут быть обогащены ^{14}C , а атомы азота могут быть обогащены ^{15}N . Соединения могут быть изотопно замещены или обогащены данным атомом в одном или нескольких положениях внутри соединения, или соединения могут быть изотопно замещены или обогащены во всех случаях присутствия данного атома в соединении.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (IV),



где:

Y представляет собой N или CR_{13} ;

A и B независимо представляют собой арил, гетероарил или 3-6-членное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где A является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из:

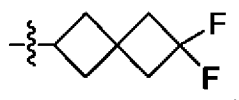
H, галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинилагалогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано, SR' , $-\text{CH}_2$ -циклоалкила, $-\text{CF}_2$ -циклоалки, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -циклоалкила, $-\text{CH}_2$ -арила, $-\text{CF}_2$ -арила, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -арила, $\text{C}(=\text{O})$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})$ циклоалкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, гидроксид, $-\text{COOH}$ (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонила, амина, $\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHSOR}'$, $-\text{NHC}(=\text{O})$ -алкил $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $\text{SO}_2\text{R}'$, трифторметила, брома, хлор, фтор, циклопропилметила, сульфонилметила, 3-6-членного циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила, любой из которых может иметь один или несколько заместителей, где 3-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из O, S и N;

R_{12} , R_{13} и R_{14} независимо выбраны из: H, CF_3 , галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано; $-\text{CH}_2$ -циклоалкила, $-\text{CF}_2$ -циклоалки, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -циклоалкила,

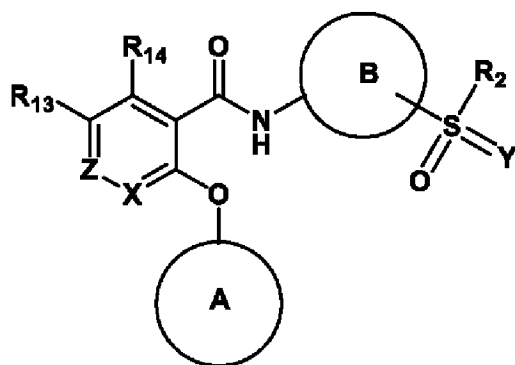
-CH₂-арила, -CF₂-арила, -CH(-CH₃)-арил, C(=O)-алкила, -C(=O)циклоалкила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂, гидроксид, -COOH (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонида, амина, NR'R'' -NHSO₂R₁, -NHC(=O)-алкила -NH(C=O)NR'R'', спироцикла, морфолина, пирролидина, пиперидина, карбоцикла, гетероцикла, арила или гетероарила, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонила, алкилсульфоксимина, алкилсульфонида, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂ циано, CF₃, CHF₂, OCH₃, OCF₃, конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

заместители R' и R'' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного, незамещенного гетероарила или CD₃.

В выбранных вариантах осуществления А представляет собой CH₂CF₃ или



В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (V),



(V)

А и В имеют значения, как описано в формуле (IV)

R₂ имеет значение, как описано в формуле (II)

R₁₃ и R₁₄ имеют значения, как описано в формуле (IV)

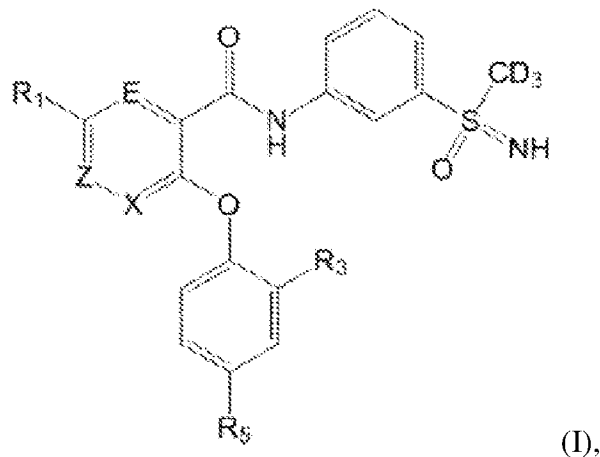
X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR₈ или O;

Z представляет собой CH, N или N-O.

В. Второй набор соединений

Соединения имеют структуру формулы (I):



где:

R_1 представляет собой -CN или -CF₃;

R_3 представляет собой галоген, алкил, алкокси или -CD₃;

R_5 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF₃, OCF₃, конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

E представляет собой CH или CF;

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH или N; и

-CD₃ представляет собой полностью дейтерированную метильную группу, при условии, что X и Z не могут быть одновременно CH,

или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанных соединений.

Фрагменты в R_5 могут быть замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, галогеналкокси, гидроксилем или галогеном.

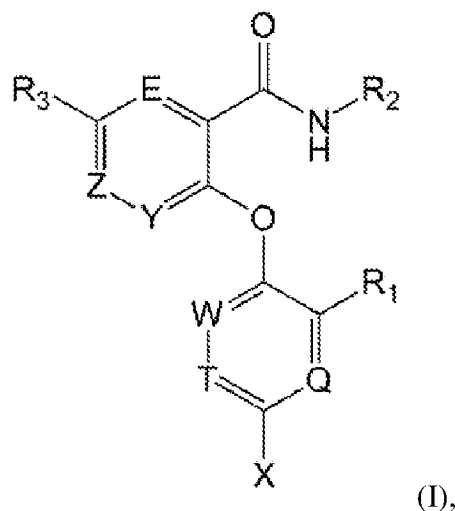
Соединение формулы (I) может иметь сульфоксиминовую группу в стереохимической конфигурации R, стереохимической конфигурации S или смеси стереохимических конфигураций R и S.

Соединения формулы (I) содержат дейтерированную метильную группу (-CD₃) на сульфоксиминовом фрагменте. Однако для остальных атомов соединений атомная масса не указана. Таким образом, соединения по изобретению могут быть обогащены изотопом в любом положении, для которого атомная масса не указана иным образом. Например, соединения могут иметь один или несколько атомов водорода, замененных дейтерием или тритием. Изотопное замещение или обогащение может происходить по атомам углерода, серы, фосфора или других атомов. Например, без ограничений, атомы фтора могут быть обогащены ¹⁹F, атомы углерода могут быть обогащены ¹⁴C, а атомы азота могут быть обогащены ¹⁵N. Соединения могут быть изотопно замещены или обогащены данным атомом в одном или нескольких положениях внутри соединения, или соединения могут

быть изотопно замещены или обогащены во всех случаях присутствия данного атома в соединении.

С. Третий набор соединений

Соединения имеют структуру формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из - $(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, - $(CH_2)_nNR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, amino, арила, арилалкоксила, арилоксила, -C(O)NH₂, -C(O)NR^eR^j, -C(O)R^j, C_1 - C_4 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 циклогетероалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂R^j, циано, -H, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, O-арила, -OC(O)N(R^j)₂, -OC(O)NR^eR^j, -OC(O)R^j, -OC₁- C_6 алкила, -OC₂- C_6 алкенила, -OC₂- C_6 циклогетероалкила, -OC₃- C_6 циклоалкила, -OH, O-гетероарила, оксазолила, оксо, -S(O)₂R^j, -SO₂арила, -SO₂ C_1 - C_6 алкенила, -SO₂ C_1 - C_6 алкила, -SO₂ C_2 - C_6 циклогетероалкила, -SO₂ C_3 - C_6 циклоалкила, SO₂гетероарила, -SO₂NH₂, -SO₂NR^e-арила, -SO₂NR^eC(O) C_1 - C_6 алкила, -SO₂NR^eC(O) C_2 - C_6 циклогетероалкила, -SO₂NR^eC(O) C_3 - C_6 циклоалкила, -SO₂NR^e C_1 - C_6 алкила, -SO₂NR^e C_2 - C_6 алкенила, -SO₂NR^e C_2 -

C_6 циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамида $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфониимидоил фторид $-S(O)(=NR^a)F$, и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

ненасыщенный гетероцикл необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероциклиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O , S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H ;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_3-C_6$ циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH , CF или N ;

Q представляет собой CH , CF или N ;

T представляет собой CH , CF или N ;

W представляет собой CH , CF или N ;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N , N^+O^- или CH ;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанных соединений.

R_2 может представлять собой необязательно замещенный арил, необязательно

замещенный гетероарил или необязательно замещенный ненасыщенный гетероциклил.

R_1 может представлять собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил или галогенциклоалкил.

R_3 может представлять собой моно-, ди- или тригалоген- C_1 - C_4 алкил. R_3 может представлять собой $-CF_3$.

E может представлять собой CH, CF или N.

Q может представлять собой CH, CF или N.

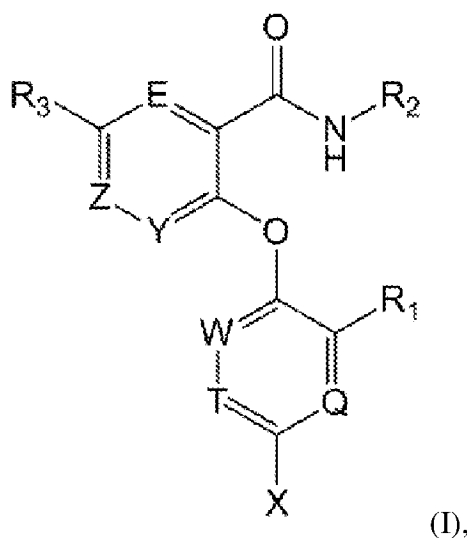
T может представлять собой CH, CF или N.

W может представлять собой CH, CF или N,

или фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений.

D. Четвертый набор соединений

Соединения имеют структуру формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из $-(CH_2)_nNR^cC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^cC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^cC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^cC(O)OR^j$, $-(CH_2)_nNR^cC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^cS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^cS(O)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^cS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^cS(O)_mR^j$, алкилиминосulfанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, амино, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-C(O)R^j$,

C_1 - C_4 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 циклогетероалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, циано, $-H$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, О-арила, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_2$ - C_6 алкенила, $-OC_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-OC_3$ - C_6 циклоалкила, $-OH$, О-гетероарила, оксазолила, оксо, $-S(O)_2R^j$, $-SO_2$ арила, $-SO_2C_1$ - C_6 алкенила, $-SO_2C_1$ - C_6 алкила, $-SO_2C_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^e$ -арила, $-SO_2NR^eC(O)C_1$ - C_6 алкила, $-SO_2NR^eC(O)C_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC(O)C_3$ - C_6 циклоалкила, $-SO_2NR^eC_1$ - C_6 алкила, $-SO_2NR^eC_2$ - C_6 алкенила, $-SO_2NR^eC_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3$ - C_6 циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамида $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфонидамидаил фторид $-S(O)(=NR^a)F$ и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

ненасыщенный гетероциклil необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероциклиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O, S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1 - C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1 - C_6 алкил или C_2 - C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_3$ - C_6 циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH или CF;

Q представляет собой CH, CF или N;

T представляет собой CH, CF или N;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N⁺O⁻;

Z представляет собой N или N⁺O⁻,

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

R₂ может представлять собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный ненасыщенный гетероцикл.

R₁ может представлять собой H, галоген, C₁-C₃ алкил, C₃-C₄ циклоалкил, галогеналкил или галогенциклоалкил.

R₃ может представлять собой моно-, ди- или тригалоген-C₁-C₄ алкил. R₃ может представлять собой -CF₃.

E может представлять собой CH, CF или N.

Q может представлять собой CH, CF или N.

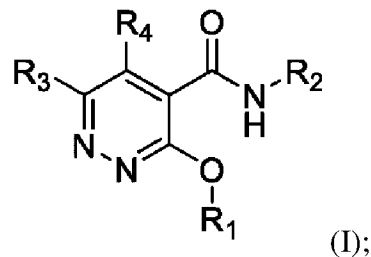
T может представлять собой CH, CF или N.

W может представлять собой CH, CF или N;

или фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений.

E. Пятый набор соединений

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе объект изобретения относится к соединению формулы (I):



где:

R₁ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, амина, нитро, арилоксила, арила, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила и арилалкоксила;

R₂ выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, амина, нитро, арилоксила, арила, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила,

арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфанонила, алкилсульфоксида, сульфонамида, морфолинила и оксазолила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $-NO_2$;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила и морфолинила, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3-C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 ;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_1 представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, галогена, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, и $-S-CF_3$;

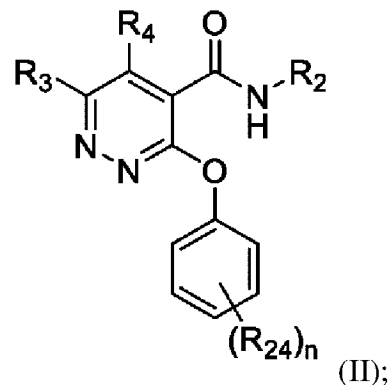
R_2 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразолила, пиридин-1-оксида, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-триазолила и 1,3-бензотиазолила, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиридин-1-оксид, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3-бензотиазолил являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_1-C_8 алкила, галогена, циано, оксо, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, $-CF_3$ и $-CHF_2$, $-(CH_2)_q-OH$, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, морфолинила, оксазолила, $-C(=O)-R_8$, где R_8 выбран из группы, состоящей из $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, и C_1-C_4 алкила, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, и $-N=S(=O)-(R_{11})_2$, где каждый R_9 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, $-CF_3$, или $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, R_{10} представляет собой H или C_1-C_4 алкил, и R_{11} представляет собой C_1-C_4 алкил, при условии, что когда Y представляет собой азот и R_2 представляет собой фенил или пиридил, R_8 не может быть $-NR_6R_7$;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, $-CF_3$, C_1-C_8 алкоксила, $-O-CH(F)_2$, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $-N^+(=O)-O^-$;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, $-CF_3$, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила и морфолинила, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3 - C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) включает соединение формулы (II):



где:

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфаноила, алкилсульфоксида, сульфонида, морфолинила и оксазолила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $-NO_2$;

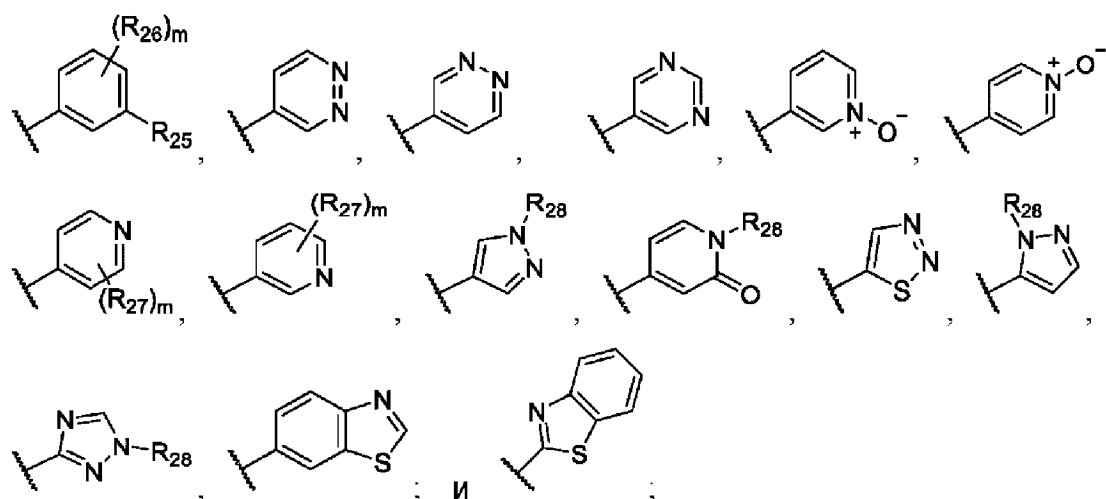
R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила и морфолинила, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3 - C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 ;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_{24} независимо выбран из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C_1 - C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила, и арилалкоксила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R_2 выбран из группы, состоящей из:



где:

m представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

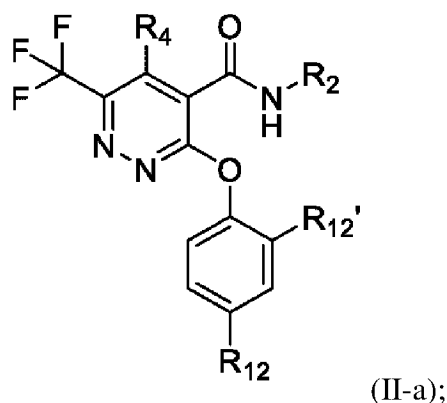
R_{25} выбран из группы, состоящей из H, морфолинила, оксазолила, галогена, циано, $-(CH_2)_q-OH$, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-C(=O)-R_8$, где R_8 выбран из группы, состоящей из $-NR_6R_7$ и C_1-C_4 алкила, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ и $-N=S(=O)-(R_{11})_2$, где каждый R_9 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, $-CF_3$ или $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, R_{10} представляет собой H или C_1-C_4 алкил, и R_{11} представляет собой C_1-C_4 алкил, при условии, что когда Y представляет собой азот и R_2 представляет собой фенил или пиридил, R_8 не может быть $-NR_6R_7$;

R_{26} представляет собой галоген или циано;

каждый R_{27} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_8 алкоксила, циано и $-NR_6R_7$; и

каждый R_{28} независимо представляет собой H или C_1-C_4 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II), соединение представляет собой соединение формулы (II-a):



где:

R_2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил или гетероарил

необязательно замещен группой заместителей, выбранной из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₁-C₈ алкила, галогена, циано, оксо, гетероциклоалкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂, -(CH₂)_q-OH, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, морфолинила, оксазолила, -C(=O)-R₈, где R₈ выбран из группы, состоящей из -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, и C₁-C₄ алкила, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁ и -N=S(=O)-(R₁₁)₂, где каждый R₉ независимо представляет собой C₁-C₄ алкил, -CF₃ или -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄ алкил, и R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил;

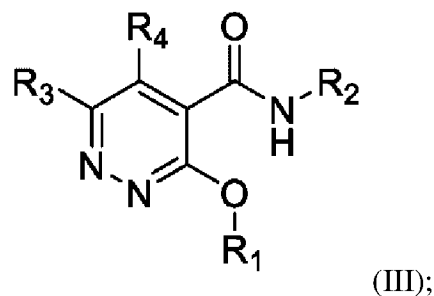
R₁₂ выбран из группы, состоящей из галогена, -OR₂₃, где R₂₃ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂; и

R_{12'} выбран из группы, состоящей из H, галогена, -OR₁₃, где R₁₃ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II-a) арил и гетероарил выбраны из группы, состоящей из фенила, бензотиазолила, пиридила, пиридил-N-оксида, пиридазинила и пиримидинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II-a), R₂ выбран из группы, состоящей из (трифторсульфонил)фенила, 1,2,4-триазолила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 2-фтор-5-метилсульфонилфенила, 2-метокси-4-пиридила, 2-метил-4-пиридила, 3-(диметилсульфамоил)фенила, 3-(метилсульфонимидоил)фенила, 3-(N, S-диметилсульфонимидоил)фенила, 3-карбамоилфенила, 3-цианофенила, 3-диметилсульфамоилфенила, 3-метилсульфинилфенила, 3-метилсульфонилфенила, 3-морфолинофенила, 3-оксазол-5-илфенила, 3-пиридила, 4-цианофенила, 4-пиридила, 6-циано-3-пиридила, 6-метил-3-пиридила, диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден]амино]фенила, фенила, пирозолила, пиридазин-4-ила, пиридазинила, пиридин-4-ила, пиридила, пиримидин-4-ила, пиримидинила и триазазолила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) включает соединение формулы (III):

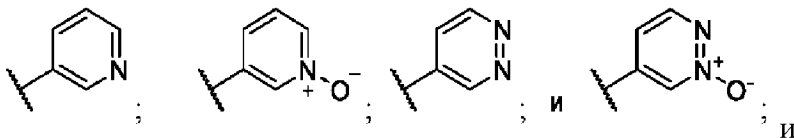


где:

R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из

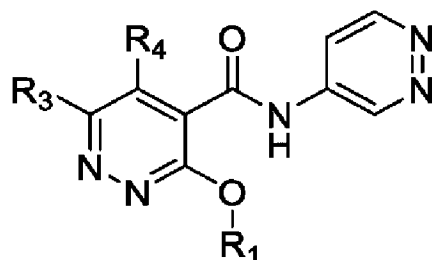
галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂ и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила;

R₂ выбран из группы, состоящей из:



R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-a):



(III-a);

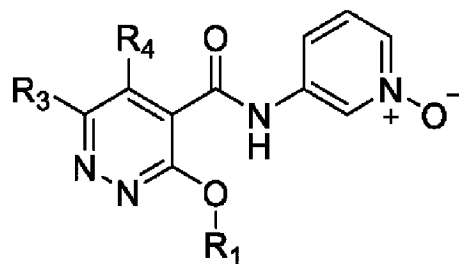
где:

R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂, и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила; и

R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) R₁ выбран из группы, состоящей из 2,4-дихлорфенила, 4-дифторметоксифенила и 2-хлор-4-метоксифенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-b):



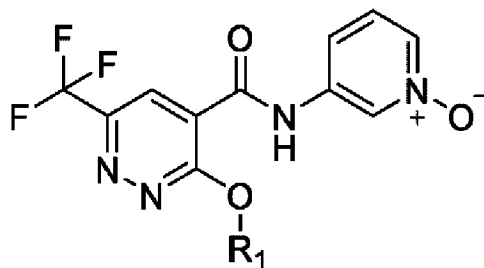
(III-b);

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила; и

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIc), соединение представляет собой соединение формулы (III-c):



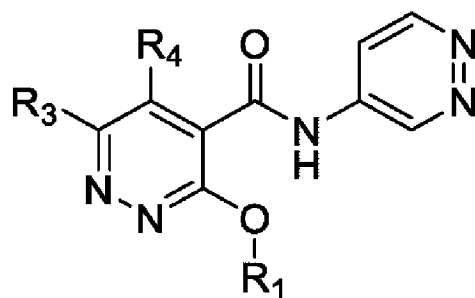
(III-c);

где:

R_1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$, и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIc) R_1 выбран из группы, состоящей из 4-фтор-2-метоксифенила, 4-фтор-2-метилфенила, 4-дифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2,4-дифторфенила и 3,4-дифторфенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-d):



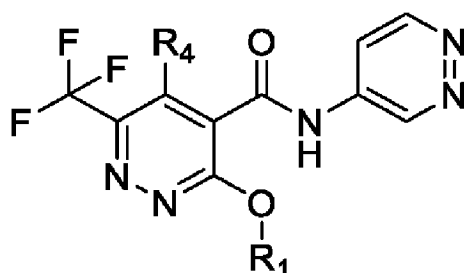
(III-d);

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила; и

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

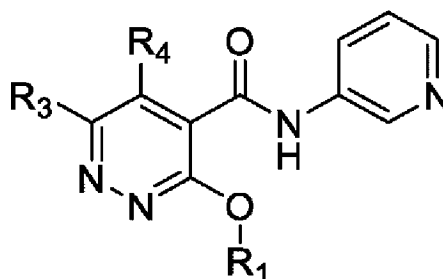
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-d), соединение представляет собой соединение формулы (III-d'):



(III-d');

где R_1 выбран из группы, состоящей из 4-трифторметоксифенила, 4-дифторметоксифенила, 2-хлор-4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-e):



(III-e);

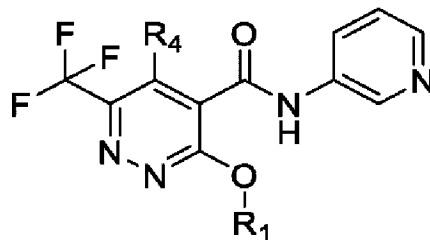
где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где

фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂ и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила; и

R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

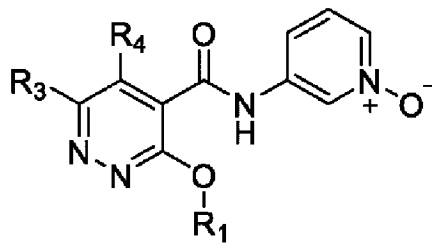
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-e), соединение представляет собой соединение формулы (III-e'):



(III-e');

где R₁ выбран из группы, состоящей из 4-дифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2-хлор-4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-f):



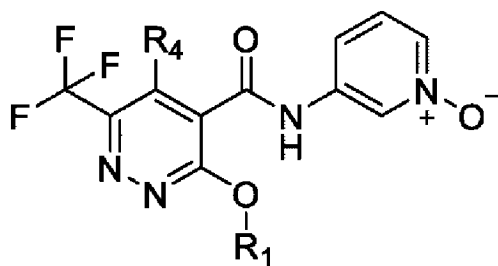
(III-f);

где:

R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂, и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила; и

R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-f), соединение представляет собой соединение формулы (III-f'):

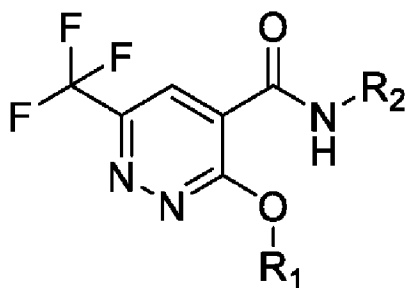


(III-f);

где:

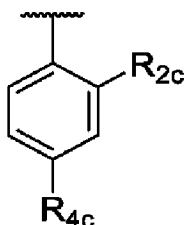
R_1 выбран из группы, состоящей из 4-фтор-2-метилфенила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2,4-дифторфенила, 4-дифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2-хлор-4-метоксифенила, 3,4-дифторфенила, и 2-хлор-4-фторфенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), соединение представляет собой соединение формулы (III-g):



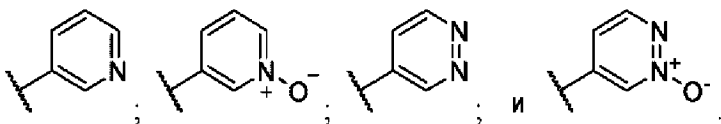
(III-g);

где:

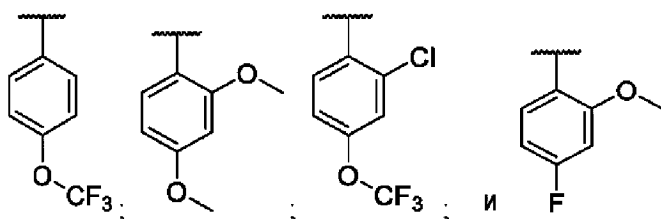


R_1 представляет собой, где R_{2c} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 алкоксила; и R_{4c} выбран из группы, состоящей из $-OCF_3$, C_1 - C_4 алкоксила и галогена; и

R_2 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-g), R_1 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III-g) выбрано из группы, состоящей из:

3-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

N-(пиридазин-4-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

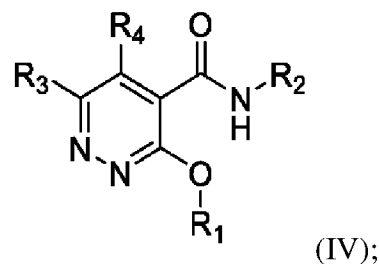
5-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида;

5-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида;

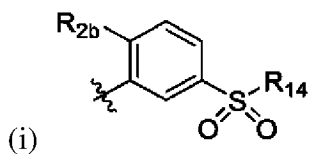
5-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида; и

5-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида.

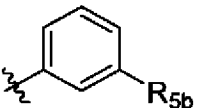
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) включает соединение формулы (IV):

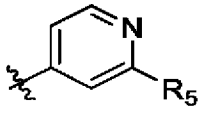


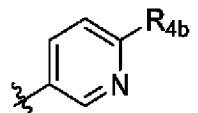
где R₂ выбран из группы, состоящей из:

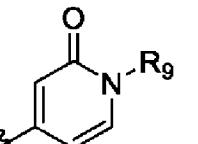


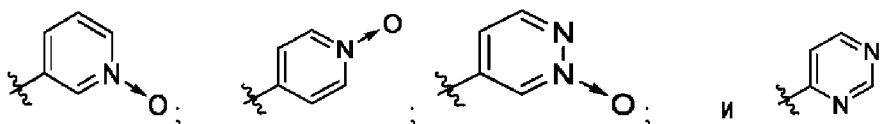
; где R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила и галогена; и R₁₄ представляет собой C₁-C₄ алкил;

(ii) ; где R_{5b} выбран из группы, состоящей из -C(=O)-R₈, -(CH₂)_nОН и циано, где R₈ представляет собой C₁-C₄ алкил и n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

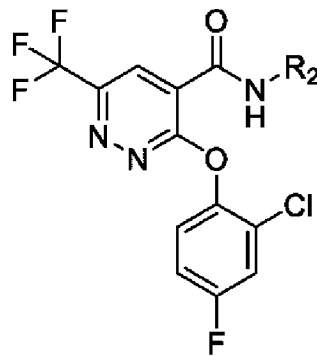
(iii) , где R_{5b'} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила;

(iv) , где R_{4b} представляет собой H или галоген;

(v) , где R₉ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; и

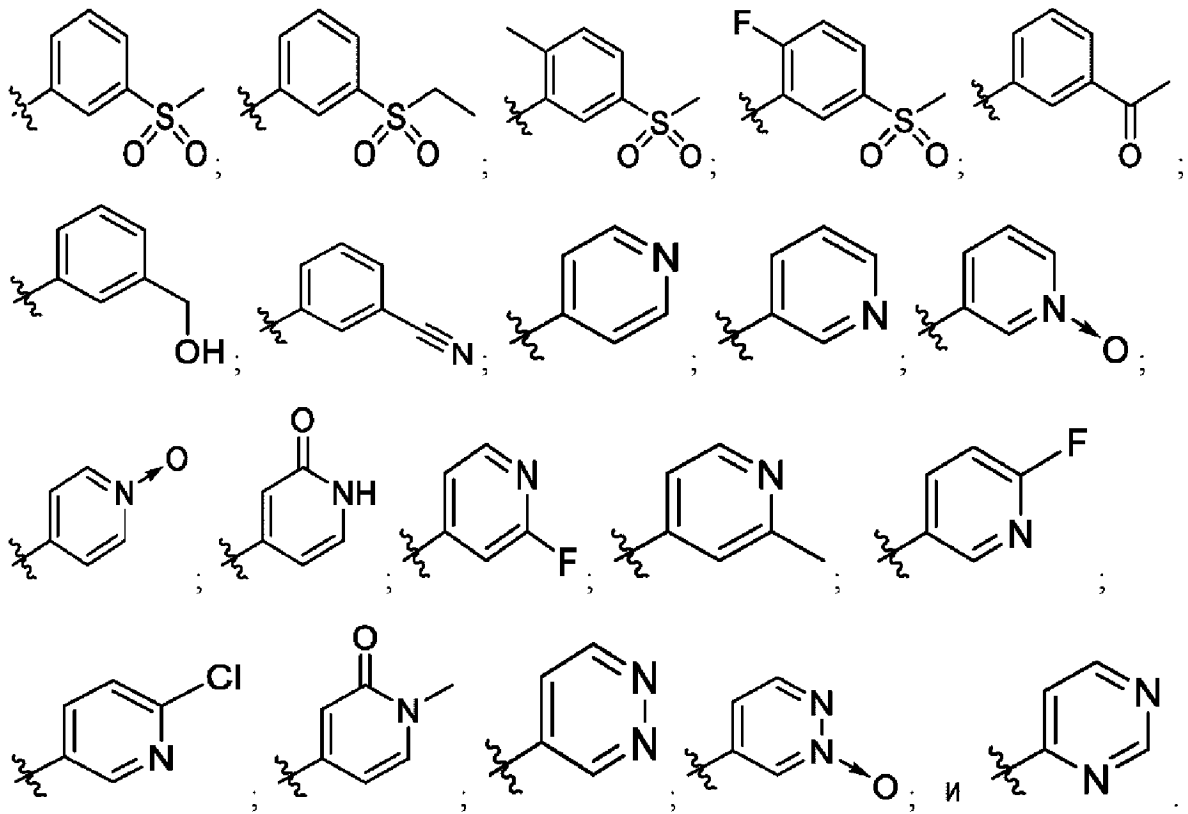
(vi) .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-a):



(IV-a).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-a), R₂ выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-a) соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-этилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-метилсульфонил-6-метил-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-метилсульфонил-6-фтор-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-ацетилфенил)-3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-N-[3-(гидроксиметил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-N-[3-цианофенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-N-(4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-N-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-феноксид)-N-(3-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(4-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-фтор-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-метил-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-фтор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-хлор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

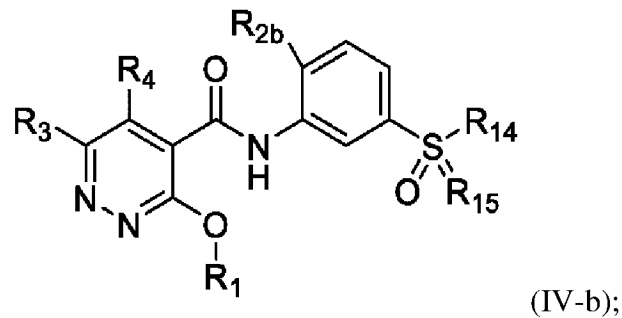
3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(1-метил-2-оксо-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксидопиридазин-2-ий-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид; и

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиримидин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-b):



где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила;

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$;

R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила и галогена; и R_{14} представляет

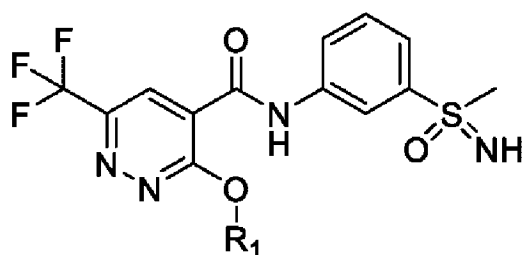
собой C₁-C₄ алкил;

R₁₄ представляет собой C₁-C₄ алкил; и

R₁₅ представляет собой O или NR₁₀, где R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄ алкил.

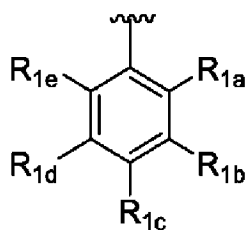
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-b), R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, 4-фторфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,4-диметилфенила, 2-пропилфенила, 2-метокси-4-метилфенила, 2-метокси-4-хлорфенила, 2-изопропоксифенила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-хлор-4-фторфенила, 2-метил-4-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, дифторметоксифенила, 3-фтор-4-трифторметоксифенила, 3-фторфенила, 2,5-дифторфенила, 4-метилфенила, 3-хлор-5-фторфенила, 2-изопропилфенила, 3,4-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 4-(2,2,2-трифторэтокси)фенила, 4-(трифторметилсульфанил)фенила, 2-диметиламинофенила, 2-трифторметилфенила, 2,4-диметоксифенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,5-дихлорфенила, 6-трифторметил-3-пиридила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 4-дифторметоксифенила, 2-хлор-4-метоксифенила и 2-хлорфенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-c):



(IV-c);

где:



R₁ представляет собой ; где:

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена, C₁-C₄ алкоксила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃ и -NR₅R₆, где R₅ и R₆ представляют собой C₁-C₄ алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} не является H; и

его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-c):

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ алкоксила; R_{3a} представляет собой H или галоген; R_{5a} представляет собой H или галоген; и R_{6a} представляет собой H;

(ii) R_{2a} и R_{4a} каждый представляют собой C₁-C₄ алкоксил;

(iii) R_{4a} представляет собой $-OF_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой $-OCHF_2$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

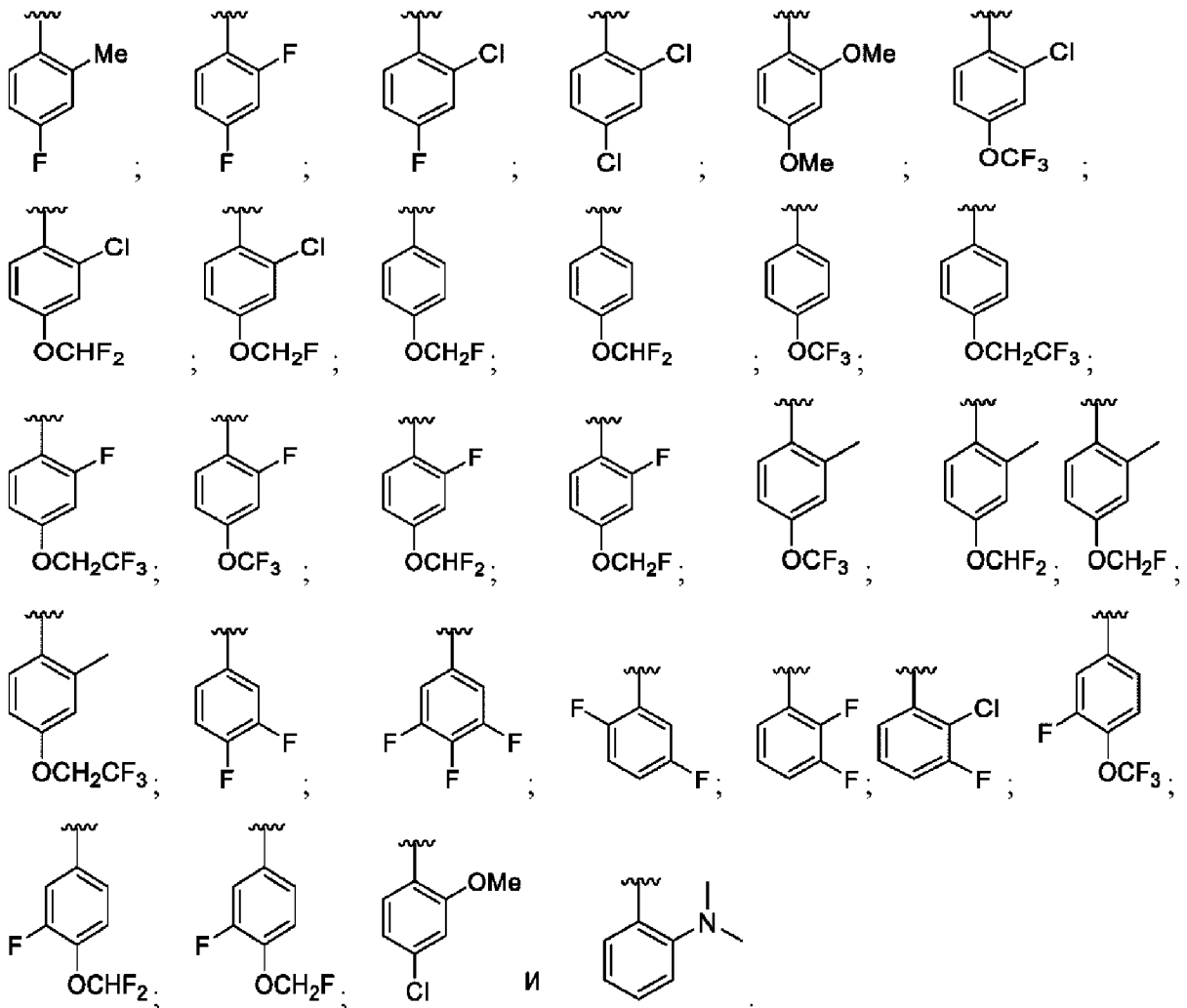
(v) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(vi) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R_2 представляет собой $-NR_5R_6$; и R_{3a} , R_{4a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-с), R_1 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-с) соединение

метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3,4,5-трифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3,6-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3-фтор-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

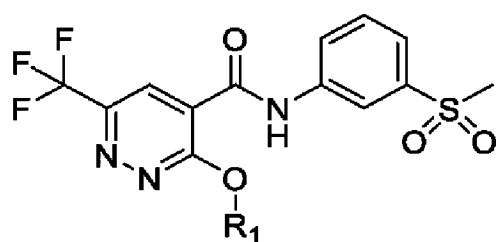
3-(3-фтор-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3-фтор-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида; и

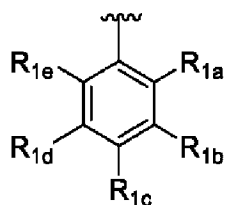
3-(2-диметиламинофенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-d):



(IV-d);

где:



R₁ представляет собой ; где:

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена, C₁-C₄ алкоксила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃ и -NR₅R₆, где R₅ и R₆ представляют собой C₁-C₄ алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} не является H; и

его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-d):

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 алкоксила; R_{3a} представляет собой H или галоген; R_{5a} представляет собой H или галоген; и R_{6a} представляет собой H;

(ii) R_{2a} и R_{4a} каждый представляют собой C_1 - C_4 алкоксил;

(iii) R_{4a} представляет собой $-OF_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой $-OCHF_2$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

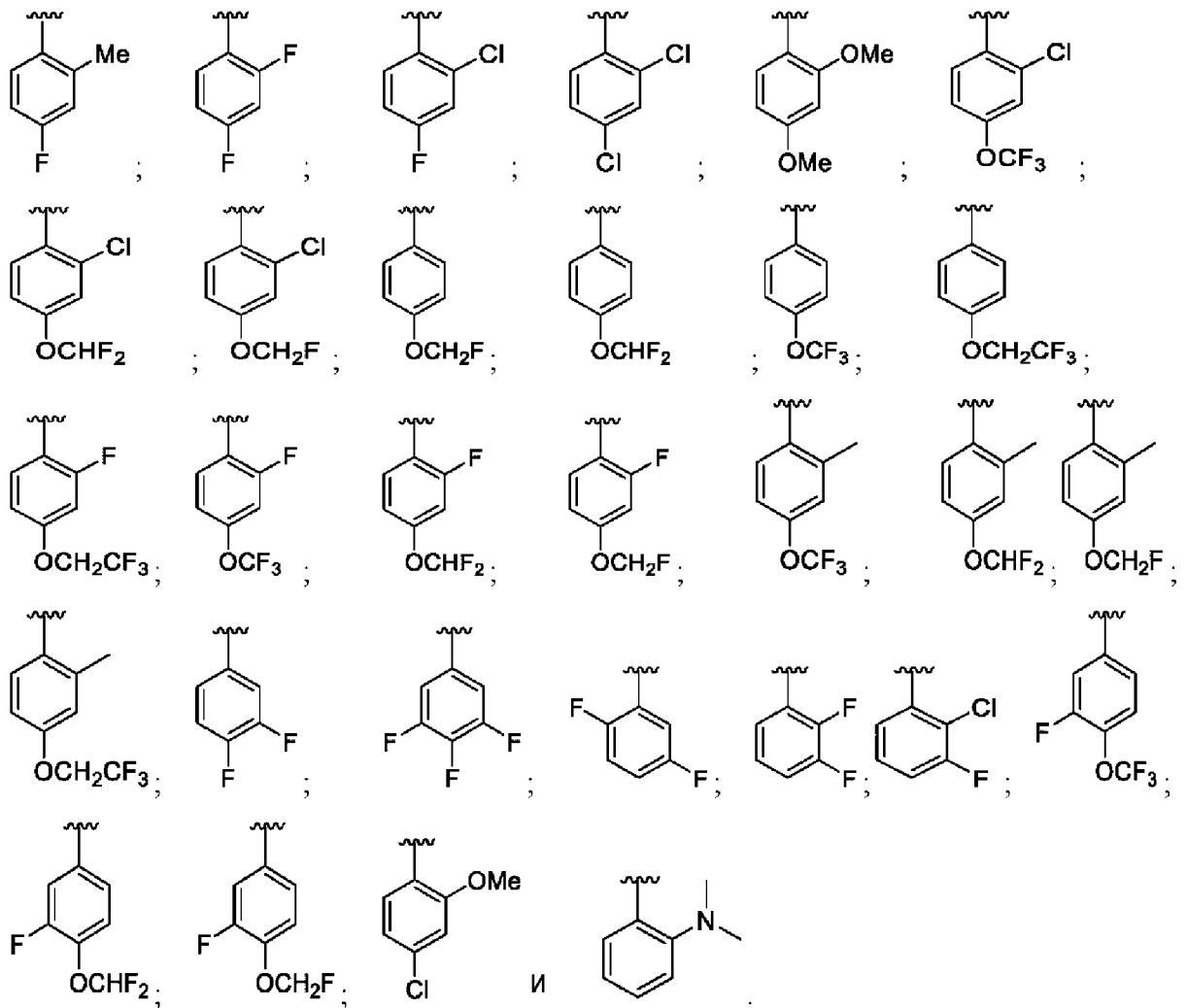
(v) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(vi) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R_2 представляет собой $-NR_5R_6$; и R_{3a} , R_{4a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-d) R_1 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-d) соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

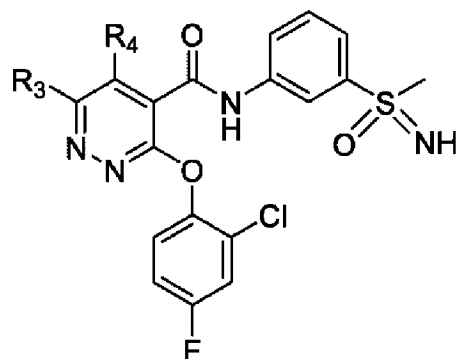
3-(2-хлор-4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(2-хлор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида; и

3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-e):



(IV-e);

где:

R₃ выбран из группы, состоящей из -CF₂H, -CH₂F, галогена, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, циклопропила, C₁-C₄ алкила с разветвленной или прямой цепью, C₁-C₄ алкоксила, циано, нитро, -SCF₃ и SF₅; и

R₄ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила с разветвленной или прямой цепью.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-e) соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(фторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-хлор-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(дифторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(фторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-бром-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циклопропил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-трет-бутил-

пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-изопропил-пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метил-пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-метил-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамид;

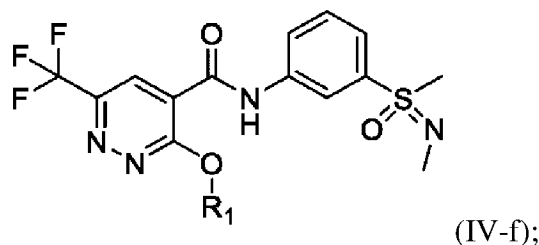
3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циано-пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-нитро-пиридазин-4-карбоксамид;

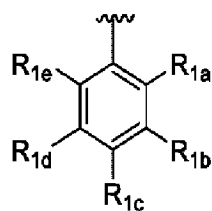
3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-((трифторметил)гио)пиридазин-4-карбоксамид; и

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(пентафтор-16-сульфанил)пиридазин-4-карбоксамид.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-f):



где:



R₁ представляет собой ; где:

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена, C₁-C₄ алкоксила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃ и -NR₅R₆, где R₅ и R₆ представляют собой C₁-C₄ алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} не является H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-f):

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ алкоксила; R_{3a} представляет собой H или галоген; R_{5a}

представляет собой H или галоген; и R_{6a} представляет собой H;

(ii) R_{2a} представляет собой C₁-C₄ алкоксил и R_{4a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкоксила и галогена;

(iii) R_{4a} представляет собой -OF₃; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой -OCHF₂; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

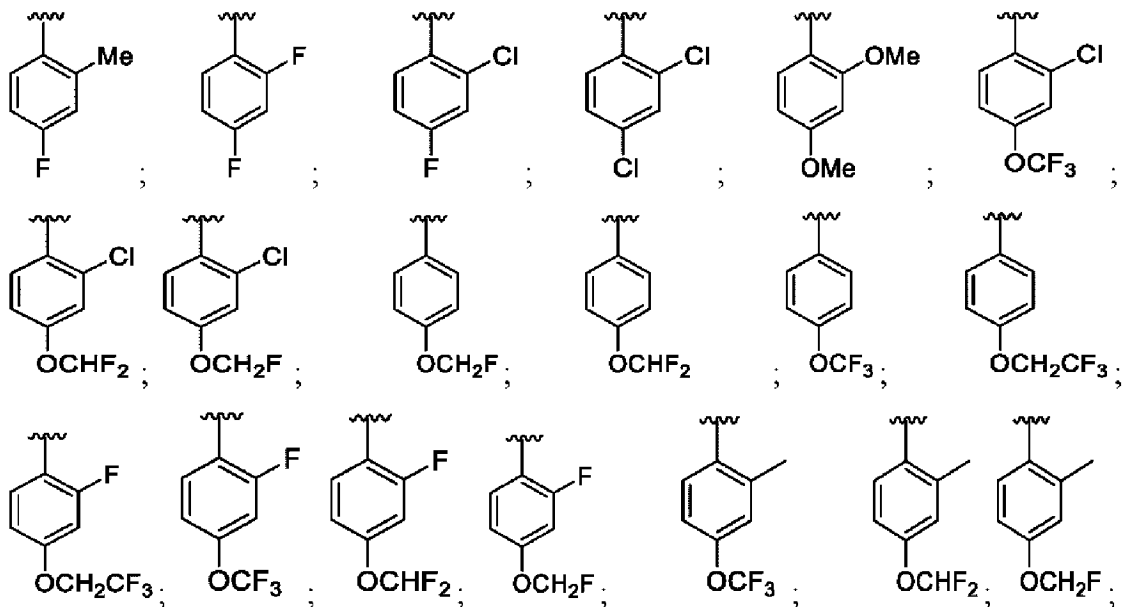
(v) R_{4a} представляет собой -OCH₂F; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

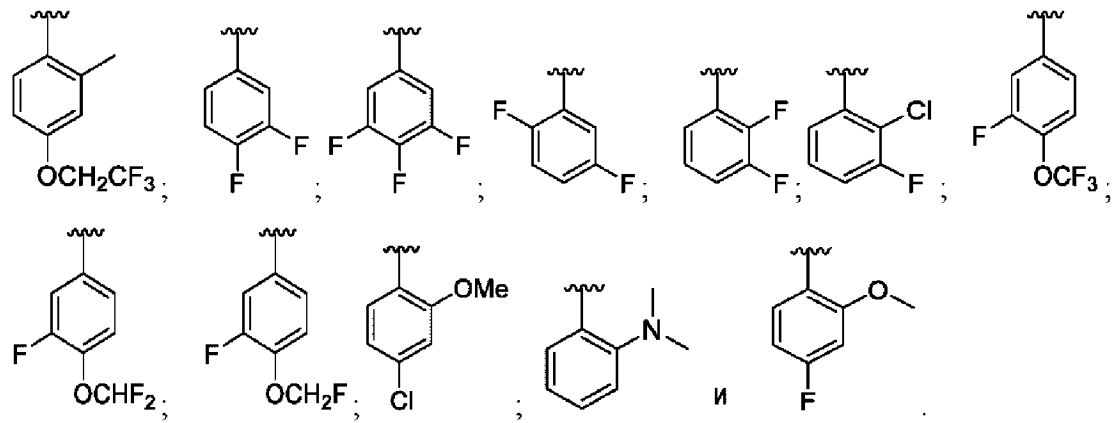
(vi) R_{4a} представляет собой -OCH₂F₃; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a}, R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R₂ представляет собой -NR₅R₆; и R_{3a}, R_{4a}, R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV-f) R₁ выбран из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) соединение выбрано из группы, состоящей из:

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид гидрохлорида;

3-(4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(4-(дифторметокси)-2-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(4-(дифторметокси)-2-метилфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(фторметокси)-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,5-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

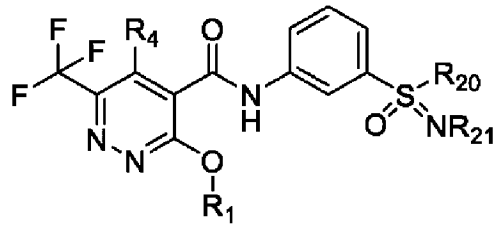
N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(3-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида; и

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV), соединение представляет собой соединение формулы (IV-g):



(IV-g);

где:

R_1 выбран из группы, состоящей из 4-дифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила;

R_{20} представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R_{21} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе объект изобретения относится к применению соединения формулы (I-IV) в получении лекарственного средства для лечения состояния, заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью или экспрессией $Na_v1.8$ у субъекта, страдающего от такого расстройства.

F. Композиции

Изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, такие как описанные выше. Фармацевтическая композиция может быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, трoше, пастилок, быстроплавких, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, с целью обеспечения фармацевтически изящных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат соединения в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые являются подходящими для получения таблеток. Этими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не покрыты оболочкой или они могут быть покрыты оболочкой известными способами для замедления распада в желудке и абсорбции в нижних отделах желудочно-кишечного тракта и, тем самым, обеспечить пролонгированного действия в течение более длительного периода времени. Например, в качестве замедляющего вещества может применяться такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты с применением методик, описанных в патентах США 4256108; 4166452; и

4265874, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки, для получения осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения. Получение и введение соединений описано в патенте США No. 6214841 и публикации США No. 2003/0232877, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых соединения смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых соединения смешаны с водной или масляной средой, например арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Альтернативная лекарственная форма для перорального применения, в которой требуется контролировать гидролиз соединения в желудочно-кишечном тракте, может быть получена с использованием состава с контролируемым высвобождением, где соединение по изобретению инкапсулировано в энтеросолюбильное покрытие.

Водные суспензии могут содержать соединения в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Такими эксципиентами являются суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например этил или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования соединений в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как те, которые указаны выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции можно сохранить путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Дисперсные порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, содержат соединения в смеси с диспергирующим или

смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. В качестве примера можно привести подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты, например, подсластители, ароматизаторы и красители, также могут быть представлены.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин или смеси этого. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть природные камеди, например аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например соевые бобы, лецитин, и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеат сорбитана и продукты конденсации указанных неполных эфиров с оксидом этилена, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

Сиропы и эликсиры могут быть получены с подсластителями, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие составы могут также содержать смягчительное средство, консервант и ароматизаторы и/или красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или маслянистой суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть получена согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может находиться в виде стерильного раствора или суспензии для инъекций в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального применения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям или растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлористого натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма не является лекарственной формой с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления состав не предназначен для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, состав не содержит частиц, имеющих D50 (средневзвешенный по объему диаметр) менее 10 микрон. В некоторых вариантах осуществления, состав не содержит полимерного стабилизатора поверхности. В некоторых вариантах осуществления, лекарственная форма не представляет собой водную суспензию.

Композиция может быть составлена для введения с помощью определенного

механизма. Композиция может быть составлена для перорального, внутривенного, энтерального, парентерального, кожного, буккального, местного, назального или ингаляционного введения. Композиция может быть получена для введения путем инъекции или на имплантируемом медицинском устройстве (например, стент или стент с лекарственным покрытием или баллонные эквиваленты).

Композиция может быть получена для разовой суточной дозы. Композиция может быть получена для многократных суточных дозирования, например, двух, трех, четырех, пяти, шести или более суточных доз.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, включающую одно или несколько соединений по изобретению как таковое или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Специалисту в данной области понятно, что фармацевтические композиции включают фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных выше. Фармацевтически приемлемые соли, как правило, хорошо известны специалистам в данной области и включают соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, либо путем ионного обмена, при этом один основной противоион (основание) в ионном комплексе заменяют на другой. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органических аминов или магния или аналогичные соли.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе, либо путем ионного обмена, при котором один кислотный противоион (кислота) в ионном комплексе заменяется на другой. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодистоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактунорвая

кислоты и тому подобное (см., например, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые дают возможность преобразовывать соединения, как в соли присоединения основания, так и в кислотно-аддитивные соли.

Соответственно, фармацевтически приемлемые соли, подходящие для использования с раскрытым в настоящем документе предметом, включают, в качестве примера, но не ограничения, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат или теоклат. Другие фармацевтически приемлемые соли можно найти, например, в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

В зависимости от конкретных состояний, подлежащих лечению, такие средства могут быть составлены в жидкие или твердые лекарственные формы и вводиться системно или местно. Средства могут доставляться, например, в форме с временным или непрерывным медленным высвобождением, как известно специалистам в данной области. Методики получения и применения можно найти в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Подходящие пути введения могут включать пероральный, буккальный, с помощью аэрозоля для ингаляций, сублингвальный, ректальный, чрескожный, вагинальный, трансмукозальный, назальный или интестинальный путь введения; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутривенные, внутрисуставные, внутристернальные, внутрисиновиальные, внутривенные, внутрипеченочные, внутриочаговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции или другие способы доставки.

Для инъекции средства по настоящему изобретению могут быть составлены в композицию и разведены в водных растворах, например, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для такого трансмукозального введения в препарате используют пенетранты, подходящие для барьера, который должен быть преодолен. Такие пенетранты обычно известны в данной области техники.

Использование фармацевтически приемлемых инертных носителей для получения соединений, раскрытых в настоящем документе, для практической реализации изобретения в дозировках, подходящих для системного введения, находится в пределах объема изобретения. При правильном выборе носителя и подходящего способа

производства композиции по настоящему изобретению, в частности, композиции, составленные в виде растворов, можно вводить парентерально, например, путем внутривенной инъекции. Соединения можно легко получить с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области техники, в дозировках, подходящих для перорального введения. Соединения можно легко приготовить с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области, в дозировках, подходящих для перорального введения. Такие носители позволяют получать соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и тому подобное, для перорального приема субъектом (например, пациентом), подлежащим лечению.

Для назальной или ингаляционной доставки средства по настоящему изобретению также могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, и могут включать, например, но не ограничиваясь ими, примеры солюбилизующих, разбавляющих или диспергирующих веществ, таких как в виде физиологического раствора; консерванты, такие как бензиловый спирт; стимулятор абсорбции; и фторуглероды.

Фармацевтические композиции, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения намеченной цели. Определение эффективных количеств находится в пределах возможностей специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящем документе. Как правило, соединения согласно изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослого человека примерами дозировок, которые можно использовать, являются дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день. Неограничивающая доза составляет 10-30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, биодоступности соединения(соединений), адсорбции, распределения, метаболизм и выведение (ADME) токсичности соединения(соединений), а также предпочтения и опыта лечащего врача.

В дополнение к активным ингредиентам эти фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, включающие эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Препараты, предназначенные для перорального введения, могут быть в форме таблеток, драже, капсул или растворов.

Фармацевтические препараты для перорального применения можно получить путем объединения активных соединений с твердыми эксципиентами, при необходимости измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления, при желании, соответствующих вспомогательных веществ с получением ядер таблеток или драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара,

включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и/или поливинилпирролидон (ПВП: повидон). При желании могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже имеют соответствующие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к оболочке таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ). Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

G. Способы лечения состояний

Изобретение предоставляет способ лечения заболевания у субъекта с использованием соединений по изобретению. Способы полезны для лечения любого состояния, связанного с аберрантной, например, повышенной активностью потенциал-зависимых натриевых каналов $Na_v1.8$. Состояния, связанные с повышенной активностью $Na_v1.8$, и применение $Na_v1.8$ для лечения таких состояний, известны в данной области и описаны, например, в международных патентных публикациях No. WO 2020/014243, WO 2020/014246, WO 2020/092187, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Например, и без ограничения, состояние может представлять собой абдоминальную раковую боль, острый кашель, острый идиопатический поперечный миелит, острый зуд, острую боль, острую боль при серьезной травме/повреждении, гиперреактивность дыхательных путей, аллергический дерматит, аллергию, анкилозирующий спондилит, астму, атопию, болезнь Бехчета, синдром болезненного мочевого пузыря, боль при раке костей, повреждение плечевого сплетения, ожоговую травму, синдром жжения полости рта, болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенную головную боль, нейропатическую остеоартропатию Шарко,

мукозит слизистой оболочки полости рта, индуцированный химиотерапией, периферическую нейропатию, индуцированную химиотерапией, холестаза, хронический кашель, хронический зуд, хроническую боль в пояснице, хроническую боль, хронический панкреатит, хроническую посттравматическую головную боль, хроническую генерализованную боль, кластерную головную боль, комплексный региональный болевой синдром, комплексные региональные болевые синдромы, постоянную одностороннюю лицевую боль с дополнительными приступами, контактный дерматит, кашель, зубную боль, диабетическую нейропатию, диабетическую периферическую нейропатию, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, боли при дегенерации диска, дистальную сенсорную полиневропатию (DSP), связанную с высокоактивной антиретровирусной терапией (HAART), синдром Элерса-Данлоса, эндометриоз, буллезный эпидермолиз, эпилепсию, эритромелалгию, болезнь Фабри, синдром фасеточных суставов, синдром неудачно оперированного позвоночника, наследственную гемиплегическую мигрень, фибромиалгию, глоссофарингеальную невралгию, глоссофарингеальную нейропатическую боль, подагру, боль при раке головы и шеи, воспалительное заболевание кишечника, воспалительную боль, наследственную эритромелалгию, синдром раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника, зуд, ювенильный идиопатический артрит, мастоцитоз, мелореостоз, мигрень, рассеянный склероз, мышечно-скелетное нарушение, миофасциальную орофациальную боль, нейродегенерацию после ишемии, нейрофиброматоз II типа, нейропатическую глазную боль, нейропатическую боль, нейропатическую боль, ноцицептивную боль, некардиальную боль в грудной клетке, неврит зрительного нерва, боль в слизистой оболочке полости рта, орофациальную боль, остеоартрит, остеоартрит, гиперактивность мочевого пузыря, врожденную пахионихию, боль, боль, возникшую вследствие рака, боль, возникшую вследствие химиотерапии, боль, возникшую вследствие диабета, болевой синдром, боль при эндопротезировании суставов, панкреатит, болезнь Паркинсона, пароксизмальное сильное болевое расстройство, пемфигус, периоперационную боль, периферическую нейропатию, персистирующую идиопатическую дентоальвеолярную боль, персистирующую идиопатическую лицевую боль, фантомную боль в ампутированных конечностях, фантомную боль в ампутированных конечностях, ревматическую полимиалгию, постгерпетическую невралгию, болевой синдром после мастэктомии, послеоперационную боль, постинсультную боль, боль после хирургического вмешательства, постторакаломический болевой синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, предоперационную боль, пруриг, псориаз, псориатический артрит, пудендальную невралгию, гангренозную пиодермию, периферическую нейропатию, индуцированную лучевой терапией, болезнь Рейно, почечные колики, почечные колики, почечную недостаточность, ревматоидный артрит, боль в слюнных железах, саркоидоз, ишиалгию, склеродермию, серповидноклеточную анемию, нейропатию мелких волокон, боль при травме спинного мозга, спондилолистез, спонтанную боль, боль в культе, подострый кашель, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, головную боль

напряжения, невралгию тройничного нерва, сосудистые язвы на ногах, вульводинию или расстройство, связанное с хлыстовой травмой.

Способы лечения состояния у субъекта могут включать введение субъекту композиции по настоящему изобретению. Композиция может быть введена субъекту любым подходящим путем или способом введения. Например, и без ограничений, композиция может быть введена буккально, дермально, энтерально, внутриартериально, внутримышечно, внутриглазным способом, внутривенно, назально, перорально, парентерально, ингаляционно, ректально, подкожно, местно, чрескожно, путем инъекции или с имплантируемым медицинским устройством или на имплантируемом медицинском устройстве.

Композиция может быть введена согласно режиму дозирования. Режим дозирования может включать одну или несколько дозировок, частоту дозирования и продолжительность.

Дозы могут вводиться через любой подходящий интервал. Например, и без ограничений, дозы могут вводиться один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, восемь раз в день, один раз в 48 часов, один раз в 36 часов, один раз в 24 часа, один раз в 12 часов, один раз в 8 часов, один раз в 6 часов, один раз в 4 часа, один раз в 3 часа, один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю.

Доза может быть введена в виде разовой дозы, т.е. доза может быть введена в виде одной таблетки, капсулы, пилюли и т.д. Альтернативно, доза может быть введена в виде разделенной дозировки, т.е. доза может быть введена в виде нескольких таблеток, капсулы, пилюль и т.д.

Введение доз может продолжаться в течение определенного периода времени. Например, и без ограничения, дозы могут вводиться в течение по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев и более.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе объект изобретения относится к способу модуляции натриевого ионного канала $Na_v1.8$, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного для модуляции количества соединений, раскрытых в настоящем документе, субъекту.

В других вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе объект относится к способу ингибирования $Na_v1.8$, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного для ингибирования количества соединений, раскрытых в настоящем документе, субъекту.

Используемый в настоящем документе термин «ингибировать» и его

грамматические производные относятся к способности раскрытого в настоящем документе соединения, например раскрытого в настоящем документе соединения формулы (I-IV), блокировать, частично блокировать, препятствовать, уменьшать или снижать активность или экспрессию $Na_v1.8$ у субъекта. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что термин «ингибировать» охватывает полное и/или частичное снижение функции канала, например, снижение по меньшей мере на 10%, в некоторых вариантах осуществления снижение по меньшей мере на 20%, 30%, 50%, 75%, 95%, 98% и до 100% включительно.

В конкретных вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе объект относится к способу лечения состояния, заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью или экспрессией $Na_v1.8$. В более конкретных вариантах осуществления состояние, заболевание или расстройство, связанное с повышенной активностью или экспрессией $Na_v1.8$, выбрано из группы, состоящей из боли, в частности, воспалительной, висцеральной и нейропатической боли, неврологических расстройств, в частности, рассеянного склероза, аутизма, в частности, синдрома Питта-Хопкинса, и психиатрических заболеваний и их комбинаций, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли.

В конкретных вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из нейропатической боли, воспалительной боли, висцеральной боли, боли при раке, боли при химиотерапии, боли при травме, хирургической боли, послеоперационной боли, родовой боли, боли при схватках, нейрогенного мочевого пузыря, язвенного колита, хронической боли, постоянной боли, боли, опосредованной периферической нервной системой, боли, опосредованная центральной нервной системой, хронической головной боли, мигренозной головной боли, синусовой головной боли, головной боли напряжения, фантомной боли в ампутированных конечностях, зубной боли, повреждения периферических нервов или их комбинации.

В других вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из боли, связанной с ВИЧ, невропатии, индуцированной лечением ВИЧ, невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии, острой боли, чувствительности к теплу, саркоидоза, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, боли, связанной с рассеянным склерозом (MS), бокового амиотрофического склероза (ALS), диабетической невропатии, периферической невропатии, артрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, атеросклероза, пароксизмальной дистонии, синдромов миастении, миотонии, злокачественной гипертермии, муковисцидоза, псевдоальдостеронизма, рабдомиолиза, гипотиреоза, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, заболеваний, связанных с токсическим действием натриевых каналов, семейной эритромелалгии, первичной эритромелалгии, наследственной ректальной боли, рака, эпилепсии, парциальных и генерализованных тонических приступов, синдрома беспокойных ног, аритмии, фибромиалгии, нейропротекции при ишемических

состояниях, вызванных инсультом или нейронной травмой, тахикардии, предсердной фибрилляции и фибрилляции желудочков.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой синдром Питта - Хопкинса (PHTS).

Раскрытый в настоящем документе объект также включает применение соединений, раскрытых в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения состояния, заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью или экспрессией $Na_v1.8$ у субъекта, страдающего таким расстройством.

«Субъектом», который получает лечение раскрытыми в настоящем документе способами во многих вариантах осуществления, желательно является человек, хотя следует понимать, что описанные в настоящем документе способы эффективны в отношении всех видов позвоночных, которые предназначены для включения в термин «субъект». Соответственно, «субъект» может включать человека для медицинских целей, например, для лечения существующего состояния или заболевания или профилактического лечения для предотвращения возникновения состояния или заболевания, или животное-субъект для медицинских, ветеринарных целей, или экспериментальных целей. Подходящие животные включают млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, приматов, например, человека, обезьян, человекообразных обезьян и тому подобное; bovines, например крупный рогатый скот, быки и тому подобное; ovines, например, овцы и тому подобное; caprines, например козы и тому подобное; porcines, например поросята, свиньи и тому подобное; equines, например, лошади, ослы, зебры и тому подобное; felines, включая диких и домашних кошек; canines, включая собак; lagomorphs, включая кроликов, зайцев и тому подобное; и грызунов, включая мышей, крыс и тому подобное. Животное может быть трансгенным животным. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, включая, но не ограничиваясь ими, плод, новорожденного, младенца, несовершеннолетнего и взрослых субъектов. Кроме того, «субъект» может включать пациента, страдающего каким-либо состоянием или заболеванием, или предположительно страдающего состоянием или заболеванием. Таким образом, термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Термин «субъект» также относится к организму, ткани, клетке или коллекции клеток субъекта.

Как правило, «эффективное количество» активного средства или устройства для доставки лекарственного средства относится к количеству, необходимому для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество средства или устройства может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, средство, которое необходимо доставить, состав фармацевтической композиции, ткань-мишень, и тому подобное.

Термин «комбинация» используется в его самом широком смысле и означает, что субъекту вводят по меньшей мере два средства, более конкретно соединение, раскрытые в

настоящем документе, и по меньшей мере один анальгетик; и, необязательно, один или несколько болеутоляющих средств. Более конкретно, термин «в комбинации» относится к одновременному введению двух (или нескольких) активных средств для лечения, например, одного болезненного состояния. Как использовано в настоящем описании, активные средства можно комбинировать и вводить в одной лекарственной форме, можно вводить в виде отдельных лекарственных форм одновременно или можно вводить в виде отдельных лекарственных форм, которые вводят попеременно или последовательно в одни и те же или в разные дни. В одном варианте осуществления раскрытого в настоящем документе объекта активные средства объединяют и вводят в одной лекарственной форме. В другом варианте осуществления активные средства вводят в отдельных лекарственных формах (например, где желательно варьировать количество одного, но не другого). Единичная лекарственная форма может включать дополнительные активные средства для лечения болезненного состояния.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с адьювантами, которые повышают стабильность соединений, описанных в настоящем документе, отдельно или в сочетании с одним или несколькими анальгетиками, облегчающими введение содержащих их фармацевтических композиций в определенных вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или дисперсию, увеличивают ингибирующую активность, обеспечивают дополнительную терапию и тому подобное, включая другие активные ингредиенты. Преимуществом таких комбинированных терапий является использование более низких доз традиционных лекарственных средств, что позволяет избежать токсичности и побочных эффектов, возникающих при использовании этих средств в качестве монотерапии.

Время введения соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства можно варьировать до тех пор, пока не будут достигнуты положительные эффекты от комбинации этих средств. Соответственно, фраза «в комбинации» относится к введению соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства одновременно, последовательно или их комбинации. Следовательно, субъект, которому введена комбинация соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, может получать соединение из соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в одно и то же время (т.е., одновременно) или в разное время (т.е., последовательно, в любом порядке, в один и тот же день или в разные дни), при условии, что у субъекта достигается эффект от комбинации обоих средств.

При последовательном введении средства можно вводить с интервалом 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240 минут или дольше друг от друга. В других вариантах осуществления средства, вводимые последовательно, можно вводить с интервалом в 1, 5, 10, 15, 20 или более дней друг от друга. Если соединение, выбранное из соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство

вводят одновременно, их можно вводить субъекту в виде отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит либо соединение, выбранное из соединений, раскрытых в настоящем документе, либо по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, или их можно вводить субъекту в виде одной фармацевтической композиции, содержащей оба средства.

При введении в комбинации эффективная концентрация каждого из средств, вызывающая конкретный биологический ответ, может быть меньше, чем эффективная концентрация каждого средства при введении по отдельности, что позволяет снизить дозу одного или нескольких средств по сравнению с дозой, которая была бы необходима, если бы средство вводили как монотерапию. Эффекты нескольких средств могут, но не обязательно, быть аддитивными или синергическими. Средства можно вводить многократно.

В некоторых вариантах осуществления, при применении в комбинации два или несколько средств могут оказывать синергический эффект. Используемые в настоящем термины «синергизм», «синергический», «синергически» и их производные, такие как «синергический эффект», или «синергическая комбинация», или «синергическая композиция» относятся к условиям, при которых биологическая активность комбинации соединения, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства превышает сумму биологических активностей соответствующих средств при индивидуальном введении.

Синергизм может быть выражен через «индекс синергизма (SI)», который обычно можно определить методом, описанным F.C. Kull et al., *Applied Microbiology* 9, 538 (1961), из соотношения, определенного по формуле:

$$Q_a/Q_A + Q_b/Q_B = \text{индекс синергизма (SI)}$$

где:

Q_A представляет собой концентрацию компонента А, действующего в одиночку, которая создает конечную точку по отношению к компоненту А;

Q_a представляет собой концентрация компонента А в смеси, при которой достигается конечная точка;

Q_B представляет собой концентрацию компонента В, действующего в одиночку, которая создает конечную точку по отношению к компоненту В; и

Q_b представляет собой концентрация компонента В в смеси, при которой достигается конечная точка.

Обычно, когда сумма Q_a/Q_A и Q_b/Q_B больше единицы, указывается на антагонизм. Когда сумма равна единице, указывается аддитивность. Когда сумма меньше единицы, проявляется синергизм. Чем ниже SI, тем больший синергизм демонстрирует эта конкретная смесь. Таким образом, «синергическая комбинация» имеет активность, превышающую ту, которую можно ожидать на основании наблюдаемой активности отдельных компонентов при использовании по отдельности. Кроме того, «синергически эффективное количество» компонента относится к количеству компонента, необходимому

для проявления синергического эффекта, например, в другом терапевтическом средстве, присутствующем в композиции.

Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают совместное введение субъекту соединения, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и/или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, состоящей из одного или нескольких:

нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая, но не ограничиваясь ими, аспирин, диклофенак, дифлузунал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенисал, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин и зомепирак; опиоидные анальгетики, включая, но не ограничиваясь ими, морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин и пентазоцин; барбитураты, включая, но не ограничиваясь ими, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, бутабитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, тиамилал и тиопентал; бензодиазепины, включая, но не ограничиваясь ими, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам и триазолам; антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими, дифенгидрамин, пириламид, прометазин, хлорфенирамин и хлорциклизин; седативные средства, включая, но не ограничиваясь ими, глутетимид, мепробамат, метаквалон и дихлоралфеназон; релаксант скелетных мышц, включая, но не ограничиваясь ими, баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол и орфренадин; антагонист NMDA-рецептора, включая, но не ограничиваясь ими, декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан) или его метаболит декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамин, мемантин, пирролохинолинхинин, цис-4-(фосфонометил)-2-пиперидинкарбоновую кислоту, будипин, EN-3231 (MorphiDex[®]), комбинированный состав морфина и декстрометорфан), топирамат, нерамексан или перзинфотел, включая антагонист NR2B, например ифенпродил, траксопродил, и (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон; антагонисты ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом; α -адренергетики, включая, но не ограничиваясь ими, доксазозин, тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексметатомидин, модафинил и 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1, 2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин; трициклические антидепрессанты, включая, но не ограничиваясь ими, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин и нортриптилин; противосудорожные средства, включая, но не ограничиваясь ими, карбамазепин (тегретол[®]), ламотриджин, топирамат, лакосамид (Вимпат[®]) и вальпроат;

антагонисты тахикинина, в частности антагонисты NK-3, NK-2 или NK-1, включая, но не ограничиваясь ими, (альфаR,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]-метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант и 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]-метиламино]-2-фенилпиперидин (2S,3S); мускариновые антагонисты, включая, но не ограничиваясь ими, оксибутинин, толтеродин, пропиверин, хлорид тропсия, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий; селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), включая, но не ограничиваясь ими, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб и лумиракоксиб; анальгетик, являющийся производным анилина, включая, но не ограничиваясь этим, парацетамол; нейролептики, включая, но не ограничиваясь ими, дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipразидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, аzenапин, луразидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант, римонабант, меклинертант, Miraxion® и саризотан; агонисты ваниллоидных рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими, резинфератоксин или цивамид); антагонисты ваниллоидных рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими, капсазепин или GRC-15300); β -адренергические средства, включая, помимо прочего, пропранолол; местные анестетики, включая, но не ограничиваясь ими, мексилетин; кортикостероиды, включая, но не ограничиваясь ими, дексаметазон и преднизолон; агонисты или антагонисты 5-HT-рецептора, в частности агонист 5-HT_{1B/1D}, включая, но не ограничиваясь ими, элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан; антагонисты рецептора 5-HT_{2A}, включая, но не ограничиваясь ими, R(+)-альфа-(2,3-диметокси-фенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907), эпливансерин, кетансерин и пимавансерин; холинергические (никотиновые) анальгетики, включая, но не ограничиваясь ими, испрониклин (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиперидин (АВТ-594) и никотин; лиганды $\alpha_2\delta$, включая, но не ограничиваясь ими, габапентин (нейронтин®), габапентин GR (Gralise®), габапентин, энакарбил (Horizant®), прегабалин (Lyrica®), 3-метил габапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-амино-метил-бицикло[3.2.0]гепт-3-ил)-уксусную кислоту, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-гептановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метил-гептановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метил-октановую кислоту, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)-пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусную кислоту, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)-циклогептил]-метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)-уксусную кислоту, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метил-октановую кислоту, (3R,4R,5R)-3-

амино-4,5-диметил-гептановую кислоту и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметил-октановую кислоту; лиганды каннабиноидных рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими, каннабидиол, КНК-6188; антагонисты метаболитных рецепторов глутамата подтипа 1;

ингибитор обратного захвата серотонина, включая, но не ограничиваясь ими, сертралин, метаболит сертралина деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (десметиловый метаболит флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама десметилциталопрам, эциталопрам, d, l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон; ингибиторы обратного захвата норадреналина (норэпинефрин), включая, но не ограничиваясь ими, мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупроприон, метаболит бупроприона гидроксипроприон, номифензин и вилоксазин (Vivalan®), особенно, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности (S, S)-ребоксетин; двойные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, включая, но не ограничиваясь ими, венлафаксин, метаболит венлафаксина O-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина десметилкломипрамин, дулоксетин (Симбалта®), милнаципран и имипрамин; ингибиторы Rho-киназы; ингибиторы индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), включая, но не ограничиваясь ими, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)-амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептеную кислоту, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-S-хлор-S-пиридинкарбонитрил]; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тиофен-2-карбоксамидин, NXN-462, и гуанидиноэтилдисульфид; ингибиторы ацетилхолинэстеразы, включая, но не ограничиваясь ими, донепезил; антагонисты простагландина E2 подтипа 4, включая, но не ограничиваясь ими, N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)фенил]этил)амино)-карбонил]-4-метилбензолсульфонамид и 4-[(15)-1-([5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил]карбонил)амино]этил]бензойную кислоту; антагонисты лейкотриена B4, включая, но не ограничиваясь ими, 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидроксиroman-7-ил)-циклопентанкарбоновую кислоту (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5E-гексенил]оксифенокси]-валериановая кислота (ONO-4057), и DPC-11870; ингибиторы 5-липоксигеназы, включая, но не ограничиваясь ими, zileuton, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-ил])фенокси-метил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) и 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504); блокаторы натриевых каналов, включая, но не ограничиваясь ими, лидокаин, крем лидокаин плюс тетракаин (ZRS-201) и эсликарбазепина ацетат;

антагонисты 5-НТ₃, включая, но не ограничиваясь им, ондансетрон; антагонисты рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты; блокаторы потенциалзависимого кальциевого канала (например, N-типа и T-типа), включая, но не ограничиваясь ими, зиконктид, Z-160, (R)-2-(4-циклопропилфенил)-N-(1-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)этил)ацетамид);

открыватели KCNQ (например, KCNQ2/3 (K_v 7.2/3)); агонисты рецептора TPRV 1, включая, но не ограничиваясь ими, капсаицин (Neuroges[®], Qutenza[®]); и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты; антагонисты никотиновых рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими, варениклин; антагонисты фактора роста нервов, включая, но не ограничиваясь этим, танезумаб; стимуляторы эндопептидазы, включая, но не ограничиваясь ими, сенреботаз; антагонисты ангиотензина II, включая, но не ограничиваясь этим, ЕМА-401; трамадол[®], трамадол ER (Ultram ER[®]), тапентадол ER (Nucynta[®]); ингибиторы PDE5, включая, но не ограничиваясь ими, 5-[2-этоксипиридин-5-(4-метил-1-пиперазинил-сульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифенил)-пиразино[2',1':6,1]-пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этоксипиридин-5-(4-этилпиперазин-1-ил)-1-сульфонил]-фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутоксипиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этоксипиридин-5-(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-- N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксибензолсульфонамид;

блокаторы Na_v1.7, включая, но не ограничиваясь ими, XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 и такие, как раскрытые в WO2011/140425; WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613, WO2012/116440, WO2011026240, патент США No. 8883840, или 8466188, или PCT/US2013/21535, полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки; и

блокаторы Na_v1.7, включая, но не ограничиваясь ими, (2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изопропокси-3-метил-фенил)метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-этанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-(4-изобутоксипиридин-3-метокси-фенил)метанон, 1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметилфеноксипропан-2-ол, (4-бутоксипиридин-3-метокси-фенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-

пиперидин]-1'-ил]-(5-изопропокси-6-метил-2-пиридил)метанон, (4-изопропокси-3-метил-фенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидропирроло-[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]пиридин-2-карбонитрил, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этоксид]бензоил]-2-метил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метил-пиридин-2-карбонил)-3,- 3-диметил-спиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, (4-изопропокси-3-метокси-фенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,- 4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифтор-этанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]фенил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метил-пиридин-2-карбонил)-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоил]-2-метил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметил-пропан-1-он, (4-изопропокси-3-метил-фенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]-пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)фенил]метанон, 4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамид]бензамид или (3-хлор-4-изопропокси-фенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым носителем или без него в комбинации со вторым терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из ацетаминофена, НПВС, опиоидных анальгетиков и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым носителем или без него в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения боли. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из

ацетаминофена, НПВС (таких как аспирин, ибупрофен и напроксен) и опиоидных анальгетиков. В другом варианте осуществления дополнительным терапевтическим средством является ацетаминофен. В другом варианте осуществления дополнительным терапевтическим средством является НПВС. В другом варианте осуществления дополнительным терапевтическим средством является опиоидный анальгетик.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: Изображение Протокола 1 для проведения анализа ингибирования Na_v1.8.

V. Примеры

Следующие примеры были включены для того, чтобы дать специалистам в данной области рекомендации по практическому применению репрезентативных вариантов практического осуществления раскрытого в настоящее время объекта изобретения. В свете настоящего изобретения и общей квалификации специалиста в данной области, данный специалист сможет оценить, что следующие примеры предоставлены только в качестве эксперимента, и что могут быть предоставлены многочисленные изменения, модификации и альтернативы, не отходя от существа и объема настоящего изобретения. Описание синтезов и конкретных примеров, предназначено только для целей иллюстрации, и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом получение соединений настоящего изобретения другими способами.

A. Примеры для первого набора соединений

Пример 1

Способы получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, используемых в их синтезе, представлены в общих схемах синтеза и конкретных процедурах синтеза ниже. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. В противном случае их получение является простым и известно среднему специалисту в данной области, либо на них есть ссылка или описание в настоящем документе. Аббревиатуры соответствуют аббревиатурам, приведенным в ACS Style Guide. «Сухая» стеклянная посуда означает высушенную в печи/эксикаторе. Растворители были степени ACS, если не указано иное.

Все реакции проводили в высушенной пламенем или в печи стеклянной посуде под положительным давлением сухого азота или сухого аргона и перемешивали магнитным способом, если не указано иное. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. Выходы не оптимизировали. Названия химических соединений были сгенерированы с помощью программы ChemDraw Professional 19.1, доступной от PerkinElmer или ChemAxon.

Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) с использованием пластин с силикагелем 60 F254 0,25 мм, приобретенных у EMD MILLIPORE™. Очистку осуществляли с помощью автоматической системы флэш-хроматографии CombiFlash NextGen 300 или очищали с использованием одного из

способов препаративной ВЭЖХ, упомянутых ниже. Аналитические данные собирали с использованием одного из аналитических способов, описанных ниже.

Пример 2

Способ получения 1 (P1): Кислотный ранний способ

Очистку (METCR/Prep004) (P1) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 100% В (A=0,1% муравьиной кислоты в воде; B=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 2 (P2): Кислотный стандартный способ

Очистку (METCR/Prep001) (P2) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (A=0,1% муравьиной кислоты в воде; B=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 3 (P3): Щелочной ранний способ

Очистку (METCR/Prep002) (P3) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 10% В (A=0,2% гидроксид аммония в воде; B=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 4 (P4): Щелочной стандартный способ

Очистку (METCR/Prep003) (P4) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (A=0,2% гидроксид аммония в воде; B=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Аналитические данные LCMC собирали с использованием одного из следующих способов-

Способ 1 (M1): Кислотный способ IPC (METCR1410 - MS17, MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1410) (M1) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2,1 мм × 50 мм, 5 мкм; температура: 40°C), с вводимым

объемом 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин и выдерживали в течение 0,39 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 3 (M3): Щелочной способ IPC (MET-uPLC-AB-2005 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uPLC/AB2005) (M14) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® ВЕНТМ C18 (2,1 мм x 30 мм, 1,7 мкм; температура 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 1,0 мл/мин и градиентом 1-100% В (А= 2 мМ бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-1% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,4 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 4 (M4): Кислотный способ окончательного анализа (METCR-uPLC-AB101 - MSQ1, MSQ2, MSQ4)

Аналитическую (MET/uPLC/AB101) (M4) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм, данные ELS собирали с помощью детектора Waters ACQUITY ELS при наличии данных. Масс-спектры получали с помощью Waters SQD или Waters ACQUITY QDA. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 5 (M5): Кислотный способ окончательного анализа (METCR1416 - MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1416) (M5) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2,1 мм x 100 мм, 3 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры

получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 6 (M6): Щелочной способ окончательного анализа (MET-uPLC-AB105 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uHPLC/AB105) (M8) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® ВЕНТМ C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм колонка; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл и при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=2 mM бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 7

Данные масс-спектрометрии собирали с использованием жидкостного хроматографа сверхвысокого давления Waters Acquity H-класса, соединенного с масс-спектрометром Waters Acquity TQD. Для выделения и разделения проб использовали колонку Acquity UPLC ВЕН C18 (2,1×50 мм). Соединения элюировали из колонки с использованием 10 минутного линейного градиента растворителя: 0-0,5 мин, 5% В; 0,5-6,5 мин, 100% В, 6,5-7,5 мин; 100% В, 7,5-8,1 мин; 5% В, 8,1-10 мин; 5% В. Скорость потока растворителя составляет 0,45 мл в минуту. Растворитель А представлял собой воду и растворитель В представлял собой ацетонитрил. Масс-спектры собирали в режиме положительных или отрицательных ионов со следующими параметрами: капиллярное напряжение 2,5 кВ; напряжение пробоотборного конуса 25 В; температура источника 140 С; температура десольватации 400°C; десольватация азота при 800 л/час.

Если не указано иное, спектры ¹H спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали на спектрометре Bruker™ 300 МГц, или 500 МГц, 400 МГц или 250 МГц на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц. Химические сдвиги δ указаны в частях на миллион (ppm) относительно ТМС и откалиброваны с использованием остаточного недеитерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Для обозначения мультиплетностей и общих назначений используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), ддд (дублет дублет дублетов), дт (дублет триплетов), дкв (дублет квартетов), геп (гептет), м (мультиплет), пент (пентет), тд (триплет дублетов), квд (квартет дублетов), каж. (кажущийся) и ушир. (уширенный). Постоянные спин-спинового взаимодействия J указаны с точностью до 0,1 Гц.

Пример 3

Способы очистки представляют собой следующие:

Способ получения 1 (P1): Кислотный ранний способ

Очистку (METCR/Prep004) (P1) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 2 (P2): Кислотный стандартный способ

Очистку (METCR/Prep001) (P2) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 3 (P3): Щелочной ранний способ

Очистку (METCR/Prep002) (P3) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 10% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 4 (P4): Щелочной стандартный способ

Очистку (METCR/Prep003) (P4) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Пример 4

Аббревиатуры и Акронимы

Когда в настоящем документе используются следующие аббревиатуры, они имеют следующее значение:

Ac ₂ O	уксусный ангидрид
безв.	Безводный
n-BuOH	н-бутанол
t-BuOH	трет-бутанол

CD ₃ OD	метанол-d ₄
Celite ®	диатомитовый фильтр (целит), ® Celite Corp.
CH ₂ Cl ₂	метиленхлорид
DCM	дихлорметан
CI-MS	масс-спектрометрия с химической ионизацией
конц.	концентрированный
разл.	разложение
уш.с	уширенный синглет
уш.	уширенный
DME	диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	диметилсульфоксид-d ₆
ELSD	испарительный детектор по светорассеянию
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол (100%)
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
ВЭЖХ ESI-MS	высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия с электрораспылением
MPLC	жидкостная хроматография среднего давления
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
TOF-MS	времяпролетная масс-спектрометрия
NMM	4-метилморфолин
Ph ₃ P	трифенилфосфин
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(OAc) ₂	палладия(II) ацетат
P(O)Cl ₃	оксихлорид фосфора
Rf	TLC фактор удерживания
RT	время удерживания (ВЭЖХ)
Комн. темп.	комнатная температура
MS	Масс-спектры
THF	тетрагидрофуран

TFA	трифторуксусная кислота
TLC	тонкослойная хроматография
LC-MS (ESI)	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ионизация электрораспылением)
DIEA	диизопропилэтиламин
Et ₃ N	триэтиламин
MsCl	Метансульфонилхлорид
HATU	N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминия гексафторфосфат N-оксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид
AcOH	уксусная кислота
HCl	хлороводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
HNO ₃	азотная кислота
HBr	бромоводородная кислота
CDCl ₃	хлороформ-d
CHCl ₃	хлороформ
H ₂ O	вода
NaOAc	ацетат натрия
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
NaCl	хлорид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
MgSO ₄	сульфат магния
MeOH	метанол
SiO ₂	силикагель
K ₃ PO ₄	фосфат калия
NH ₄ Cl	хлорид аммония
DMAP	N, N-диметилпиридин-4-амин
LG	уходящая группа
TsCl	p-толуолсульфонилхлорид

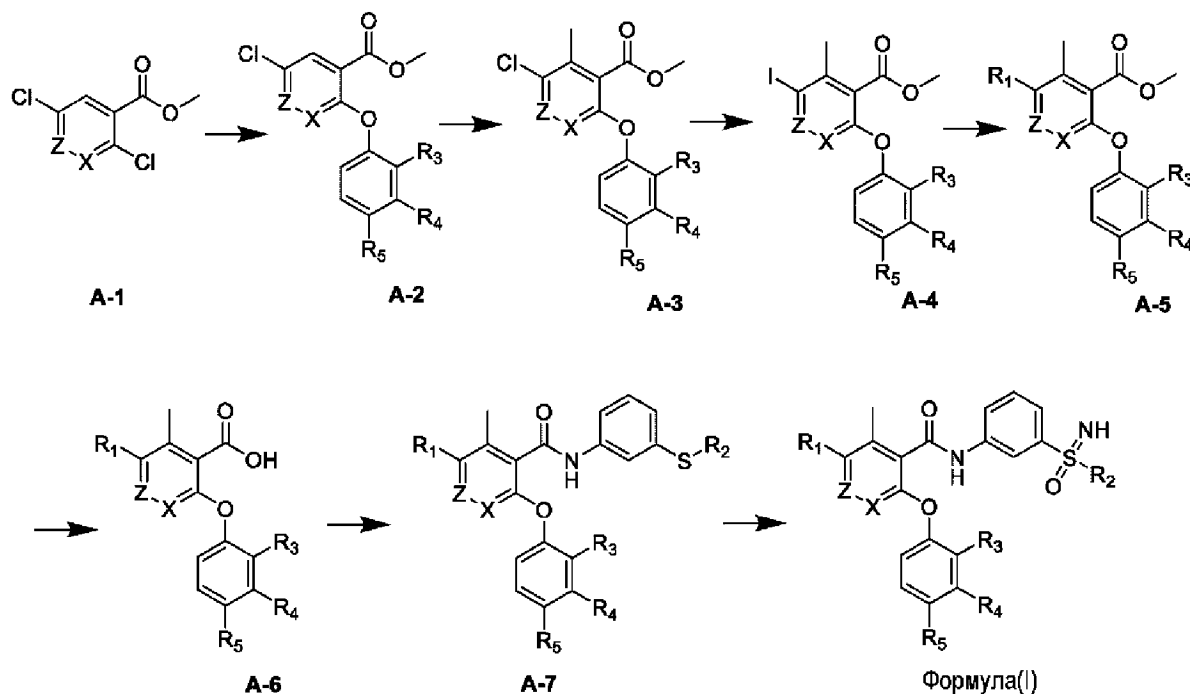
PG	защитная группа
AIBN	2,2'-азо-бис-изобутиронитрил

Пример 5

Общие схемы синтеза

Способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на нижеследующих схемах и примерах. Настоящее изобретение далее предоставляет способы получения соединений структурной формулы (I) и формулы (II), как определено выше. В некоторых случаях порядок проведения описанных выше схем реакций может быть изменен для облегчения протекания реакции или во избежание образования нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры соединений представлены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения раскрытого изобретения.

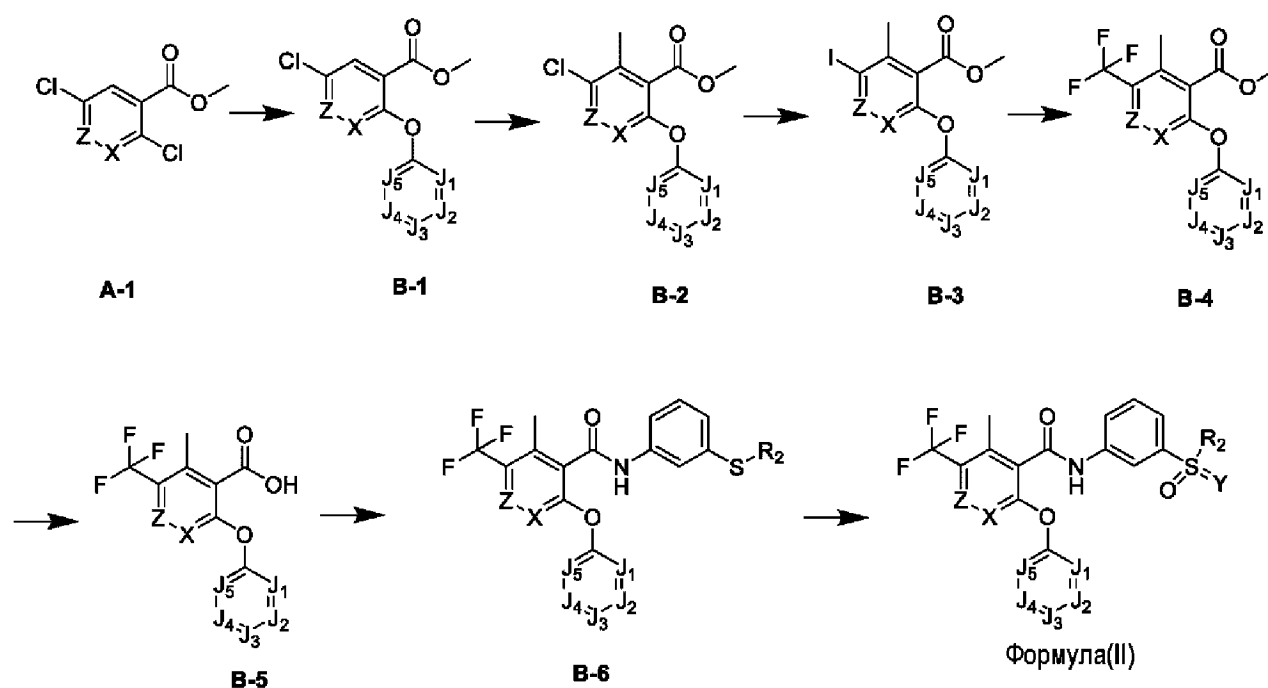
Схема 1



Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в ходе семистадийного линейного синтеза, начиная с гетероароматического эфира дихлоркарбоновой кислоты A-1 путем нуклеофильного замещения Cl, соединенного с карбоновой кислотой, с использованием различных замещенных фенолов в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH или других органических оснований, для получения промежуточных соединений типа A-2. Промежуточные соединения типа A-2 могут быть дополнительно обработаны нитрометаном в DMSO с использованием органического основания для получения A-3. A-3 можно преобразовать в соответствующее соединение йода путем обработки HI (50%), HI (57%) или HI (40%) с получением промежуточных соединений типа A-4. Различно замещенные группы R₁ могут быть введены либо посредством Pd-опосредованного, либо Cu-опосредованного связывания с

промежуточными соединениями типа А-4 с получением промежуточных соединений типа А-5. Карбоновую кислоту промежуточных соединений типа А-6 можно получить гидролизом сложноэфирных промежуточных соединений типа А-5 с использованием основания, такого как водный раствор NaOH, KOH или LiOH. Альтернативно, промежуточные соединения типа А-6 можно получить обработкой промежуточных соединений А-5 водным раствором 1-6 н. HCl. Карбоновые кислоты (А-6) могут быть преобразованы в соответствующие хлорангидриды с последующей реакцией с 3-(замещенным тио)анилином с получением А-7. Альтернативно, А-7 можно получить из карбоновых кислот (А-6) и 3-(замещенного тио)анилина с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, не ограничиваясь ими, NHTU, TBTU, EDC или T₃P, в органических растворителях и основании, таких как DIEA. Соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия промежуточных соединений типа А-7 с карбонатом аммония и (диацетоксиидо)бензолом в органических растворителях, таких как метанол.

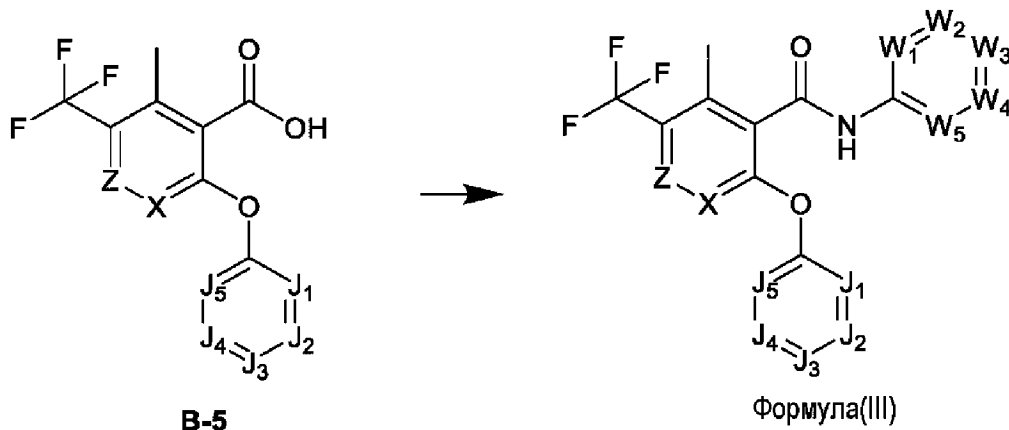
Схема 2



Промежуточные соединения типа В-3 можно получить аналогично стадиям, описанным для А-4 на схеме 1. Промежуточные соединения типа В-3 дополнительно подвергали взаимодействию с метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетатом, TBAI, CuI с использованием DMF или HMPA в качестве растворителя, и нагреванием при 25°C-120°C в течение 1-12 часов с получением В-4. Кислотные промежуточные соединения (В-5) можно получить с помощью процедур гидролиза, аналогичных описанным на схеме 1 из В-4. Промежуточные соединения типа В-6 можно получить, используя стандартные условия сочетания, описанные на схеме 1, из соответствующих кислот. Соединения формулы (II) можно получить путем обработки В-6 оксоном в органических растворителях или mCPBA в DCM. Альтернативно, соединения формулы (II) можно получить из карбоновых кислот (В-5) и соответствующего 3-замещенного анилина с

использованием стандартных условий сочетания, как описано на схеме 1. Соединения формулы (II) также можно получить путем взаимодействия промежуточных соединений типа В-6 с карбонатом аммония и (диацетоксиидо)бензолом в органических растворителях, таких как метанол.

Схема 3



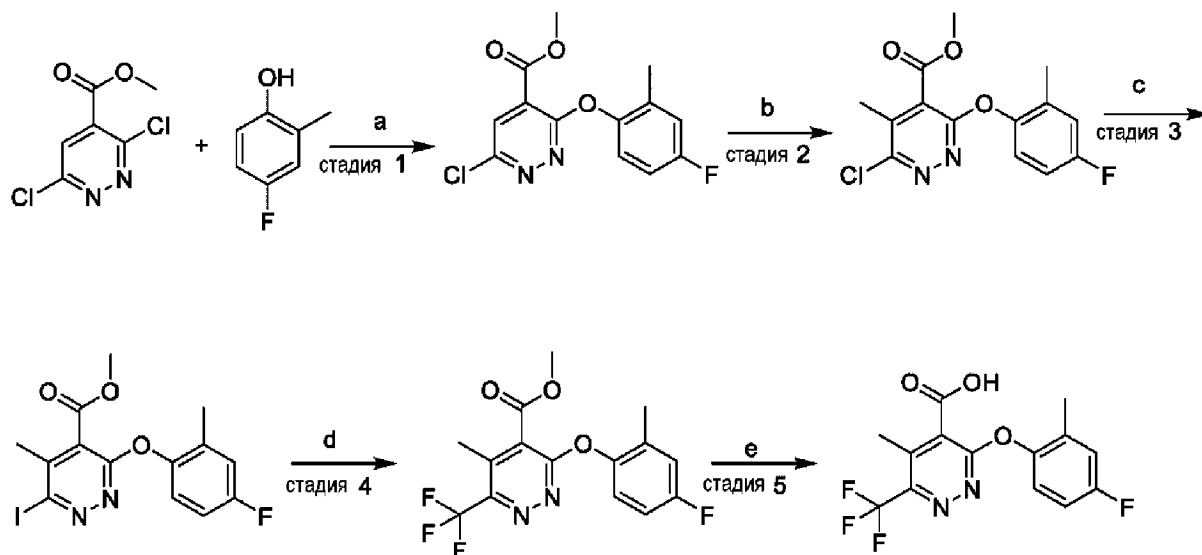
Соединения формулы (III) можно получить путем обработки В-5 замещенным анилином или гетероариланилином с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, не ограничиваясь ими, НАТУ, ТВТУ, EDC или ТЗР, в органических растворителях и основании, таких как DIEA.

Пример 6

Специфический синтез:

Схема 4, Промежуточные соединения 1-5

3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метилфенол, K_2CO_3 , CH_3CN , $80^\circ C$, 3 ч; б) нитрометан, Et_3N , DMSO, комнатная температура, 48 ч; в) $HI(57\%)$, $55^\circ C$, 16 ч; д) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетат, TBAI, CuI, DMF, $90^\circ C$, 2 ч; е) LiOH, THF:H₂O(5:1), комнатная температура.

Промежуточное соединение 1

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат: Смесь 4-фтор-2-метилфенола (3,01 г, 23,8 ммоль), метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (4,70 г, 22,7 ммоль) и K_2CO_3 (4,71 г, 34,1 ммоль) в CH_3CN (47 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали CH_3CN (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 15% EtOAc в гептане дала указанное в заголовке соединение метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат (95,0%) (4,10 г, 58%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,26 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS: m/z: 297/299 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=4,26 LCMS способ 5.

Промежуточное соединение 2

Стадия 2: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метилпиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилата (1,20 г, 4,04 ммоль) в $DMSO$ (3,6 мл), добавляли нитрометан (1,1 мл, 20,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, триэтиламин (0,85 мл, 6,07 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане дала указанное в заголовке соединение (1,110 г, 85%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,26-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). LC-MS: m/z 310,95, 312,9 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=1,27 LCMS способ 5.

Промежуточное соединение 3

Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат:

Смесь метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (1,10 г, 3,54 ммоль) в 55% водном растворе йодистого водорода (55%, 24 мл, 0,177 моль) перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и насыщ. тиосульфатом натрия (100 мл), экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатомом натрия, сушили над сульфатомом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения метил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат (42,0%) (1153 мг, 34%) в виде коричневого масла. LC-MS: m/z 403,0 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=1,29 LCMS способ 1.

Промежуточное соединение 4

Стадия 4: метил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-

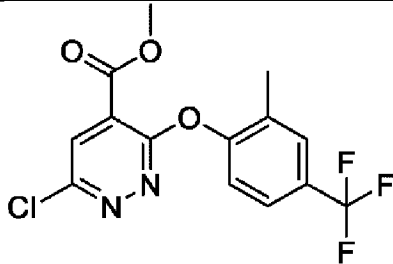
4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилата (42%, 1,153 г, 1,20 ммоль), иодмеди (0,35 г, 1,81 ммоль) и тетрабутиламмония иодида (0,18 г, 0,482 ммоль) в DMF (6,4023 мл), добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (1,16 г, 6,02 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали EtOAc (2×20 мл). Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 20% EtOAc в гептане дала указанное в заголовке соединение (97,0%) (425 мг, 99%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: m/z 345,0 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=1,33 LCMS способ 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31-7,23 (м, 2H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 3H), 2,09 (с, 3H).

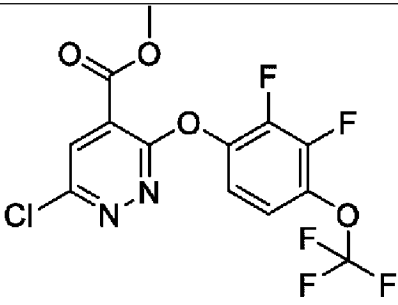
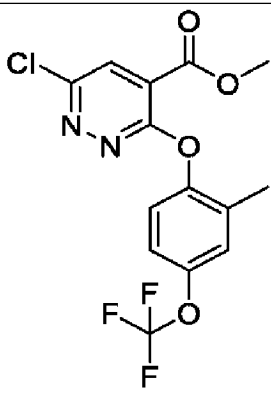
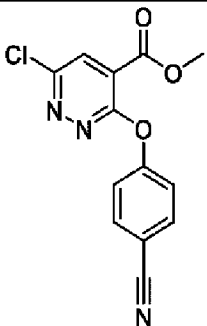
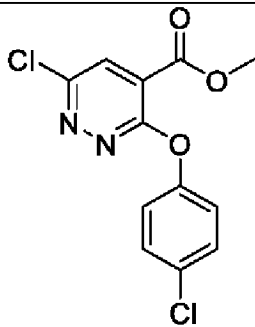
Промежуточное соединение 5

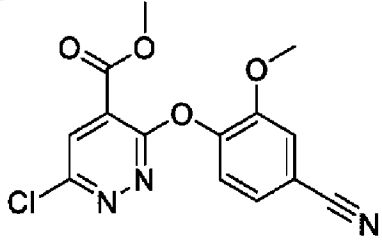
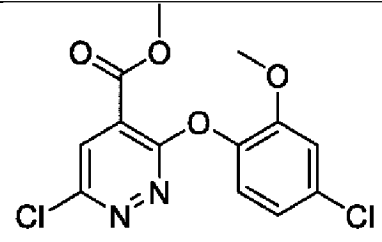
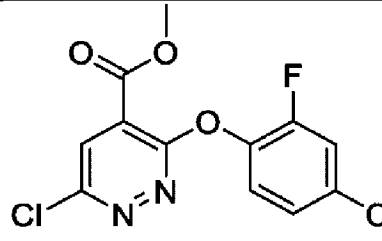
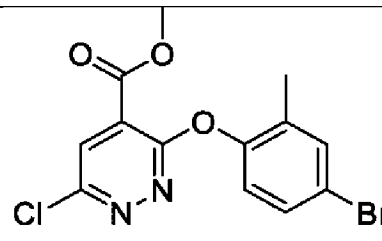
Стадия 5: 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (97%, 425 мг, 1,20 ммоль) в THF (4,5806 мл) : воде (0,9161 мл), добавляли гидроксид лития (149 мг, 5,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 1M HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (407 мг, 99%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

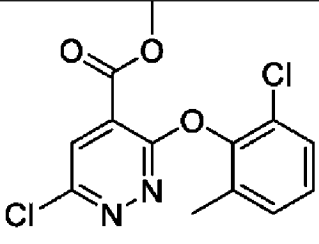
Промежуточные соединения 6-15, перечисленные в таблице 1, получали способом, аналогичным описанному для стадии 1 схемы 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
6	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). LC-MS: m/z 346,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=1,25 LCMS способ 1

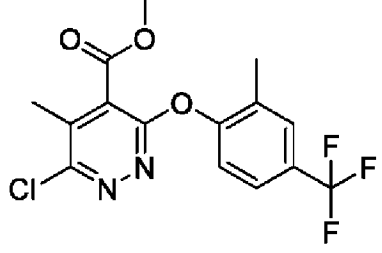
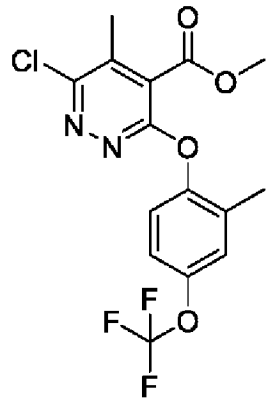
7	 <p>Метил-6-хлор-3-[2,3-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,37 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 3H). LC-MS: m/z 384,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,37 LCMS способ 1
8	 <p>Метил-6-хлор-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). LC-MS: m/z 362,95/364,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,33 LCMS способ 1
9	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-цианофенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 3,91 (с, 3H). LC-MS: m/z 289,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,07 LCMS способ 1
10	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлорофенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 3,92 (с, 3H). LC-MS: m/z 298,8/300,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,16 LCMS способ 1

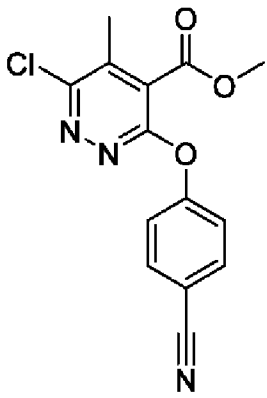
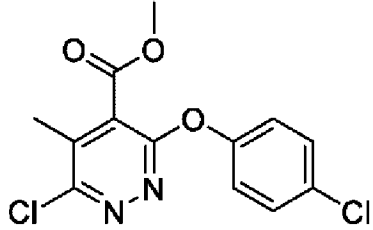
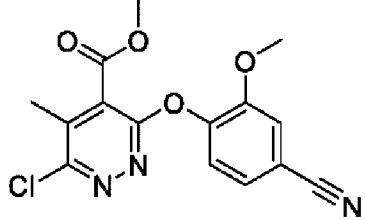
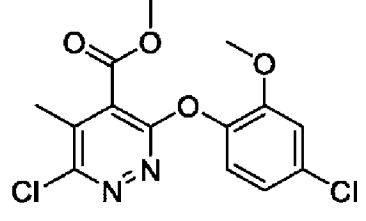
	Метил-6-хлор-3-(4-хлорфенокси)пиридазин-4-карбоксилат	
11	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-циано-2-метоксифенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (с, 1H), 7,40-7,18 (м, 5H), 4,02 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).
12	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлор-2-метоксифенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (с, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 6,98 (дд, $J=6,9, 2,2$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,72 (с, 3H).
13	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлор-2-фторфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (с, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,21 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H).
14	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-хлорпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (с, 1H), 7,43 (тд, $J=2,9, 2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,36 (ддд, $J=8,5, 2,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=8,5, 6,4$ Гц, 1H), 4,02(д, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,17 (с, 3H).

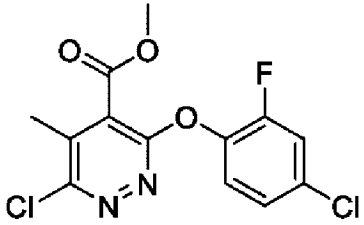
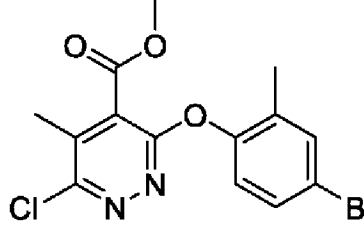
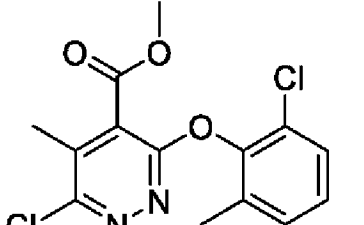
15	 <p data-bbox="427 414 997 504">Метил-6-хлор-3-(2-хлор-6-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,23-7,09 (м, 2H), 4,03 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,23 (д, $J=4,8$ Гц, 3H).
----	--	---

Промежуточные соединения 16-24, перечисленные в таблице 2, получали способом, аналогичным описанному для стадии 2 схемы 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 2.

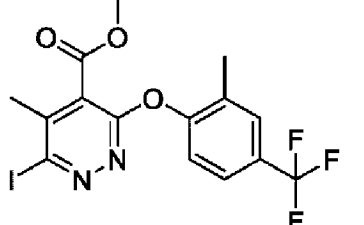
Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
16	 <p data-bbox="438 1108 997 1243">Метил-6-хлор-5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,76 (м, 1H), 7,66 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). LC-MS: m/z 360,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,27$ LCMS способ 1
17	 <p data-bbox="438 1758 997 1892">Метил-6-хлор-5-метил-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,39 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z 377,35/378,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,38$ LCMS способ 1

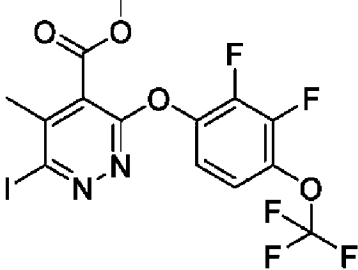
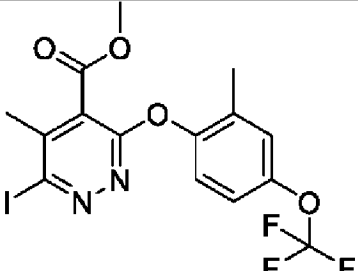
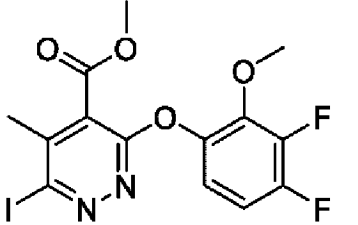
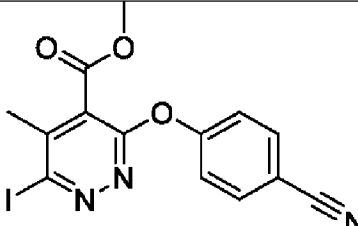
18	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-цианофенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 2H), 3,96 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,40 (д, J=2,3 Гц, 3H). LC-MS: m/z 304,0/305,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,17 LCMS способ 1
19	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлорфенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,53-7,50 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,38 (с, 3H) LC-MS: m/z 312,9/314,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,28 LCMS способ 1
20	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,19 (м, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,43 (с, 3H)
21	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,05 (м, 1H), 7,04-6,86 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

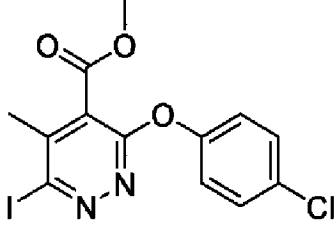
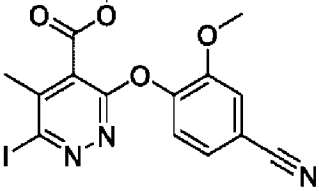
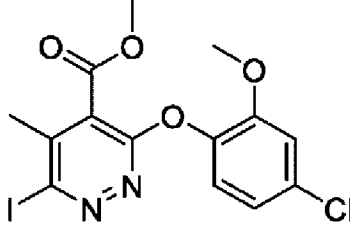
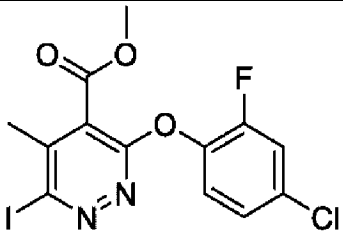
22	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24-7,21 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 2H), 4,02 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,40 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).
23	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-хлор-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (ддд, $J=5,4, 2,4, 0,9$ Гц, 1H), 7,36 (дддд, $J=8,5, 4,6, 2,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=12,6, 8,6$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,14 (д, $J=2,5$ Гц, 3H).
24	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,08 (м, 2H), 4,04 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,44 (д, $J=5,1$ Гц, 3H), 2,27-2,16 (м, 3H)

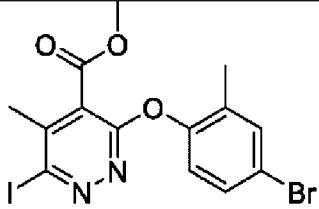
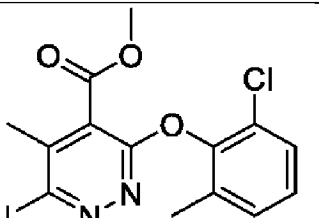
Промежуточные соединения 25-35, перечисленные в таблице 3, получали способом, аналогичным описанному для стадии 3 схемы 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 3.

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
25	 <p>Метил-6-иод-5-метил-3-(2-метил-4-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,74 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,17 (с, 3H) LC-MS: m/z 452,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,29$ LCMS способ 1

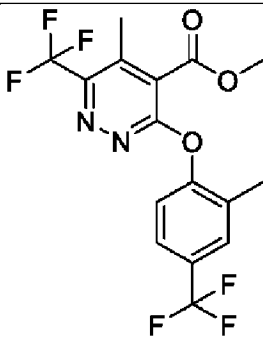
	(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат	
26	 <p>Метил-3-(2,3-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,63-7,55 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,43-2,39 (м, 3H). LC-MS: m/z 490,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,40 LCMS способ 1
27	 <p>Метил-6-иод-5-метил-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO) -d ₆ δ 7,41-7,40 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS: m/z 468,95 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,40 LCMS способ 1
28	 <p>Метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,32-7,25 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,81 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H). LC-MS: m/z 437,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,28 LCMS способ 1
29	 <p>Метил-3-(4-цианофенокси)-6-иод-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99-7,90 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). LC-MS: m/z 395,8 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,12 LCMS способ 1

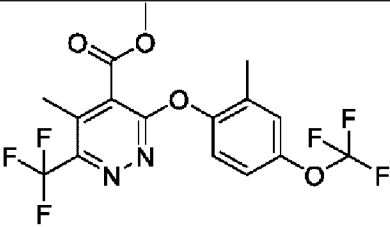
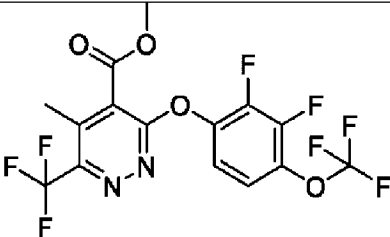
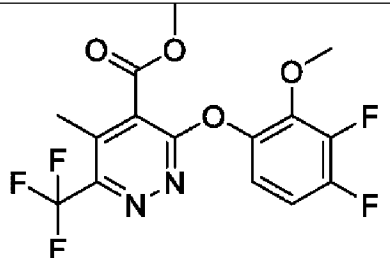
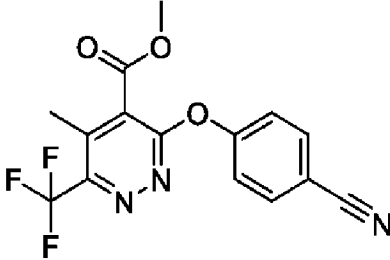
	5-метил-пиридазин-4-карбоксилат	
30	 <p>Метил-3-(4-хлорфенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат</p>	<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,52-7,49 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>LC-MS: m/z 404,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,19 LCMS способ 1</p>
31	 <p>Метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	MS: m/z 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
32	 <p>Метил-3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	MS: m/z 457,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
33	 <p>Метил-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	MS: m/z 445,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

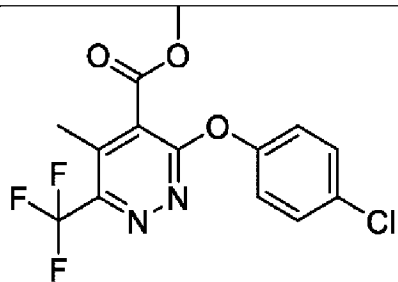
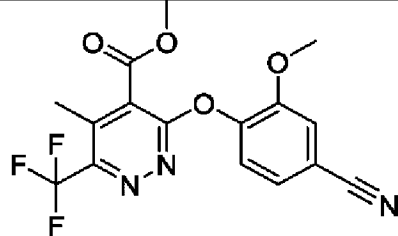
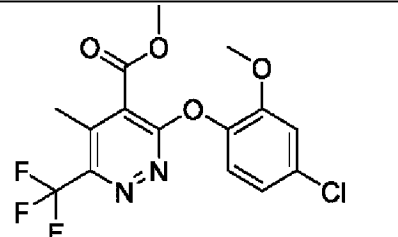
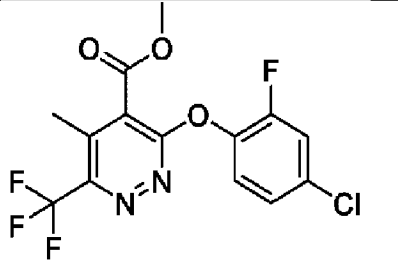
34	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	MS: m/z 463,0, 465,0[M+H] ⁺
35	 <p>Метил-3-(2-хлор-6-метилфенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат</p>	MS: m/z 463,0, 465,0[M+H] ⁺

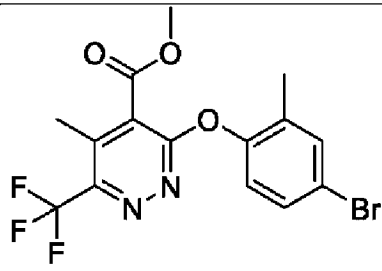
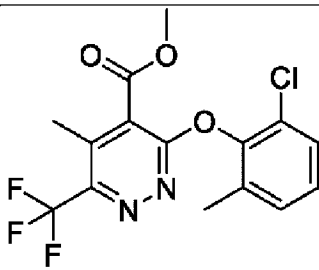
Промежуточные соединения 36-46, перечисленные в таблице 4, получали способом, аналогичным описанному для стадии 4 схемы 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 4.

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
36	 <p>Метил-5-метил-3-[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H), 2,19 (с, 3H). LC-MS: m/z 394,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,31 LCMS способ 1

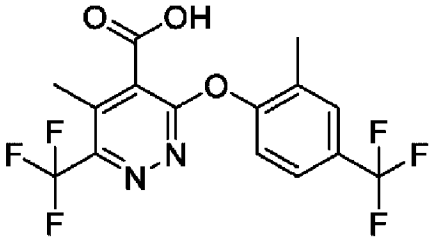
37	 <p>Метил-5-метил-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,46-7,42 (м, 1H), 7,39 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS: m/z 410,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,34 LCMS способ 1
38	 <p>Метил-3-[2,3-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67-7,60 (м, 1H), 7,55 (ддд, $J=9,6, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,51-2,48 (м, 3H). Пик Me, скрытый под DMSO, идентифицирован в HSQC. LC-MS: m/z 432,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,43 LCMS способ 1
39	 <p>Метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,34-7,21 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,80 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H). LC-MS: m/z 379,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,32 LCMS способ 1
40	 <p>Метил-3-(4-цианофенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,56-7,51 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H) LC-MS: m/z 338,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,16 LCMS способ 1

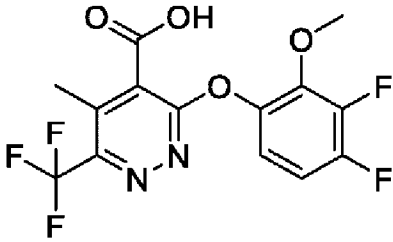
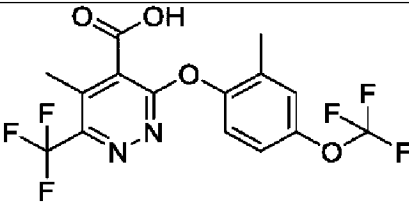
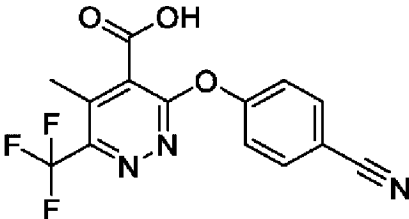
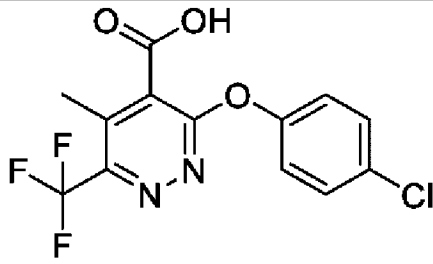
	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат	
41	 <p>Метил-3-(4-хлорфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58-7,51 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 3H) LC-MS: m/z 346,95/348,95 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,34 LCMS способ 1
42	 <p>Метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$) δ 7,27 (д, J=1,7 Гц, 2H), 7,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,44 (кв, J=1,4 Гц, 3H).
43	 <p>Метил-3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$) δ 7,15-7,09 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,49 (кв, J=1,5 Гц, 3H).
44	 <p>Метил-3-(4-хлор-3-фторфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$) δ 7,29-7,24 (м, 1H), 7,23 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,51 (кв, J=1,4 Гц, 3H)

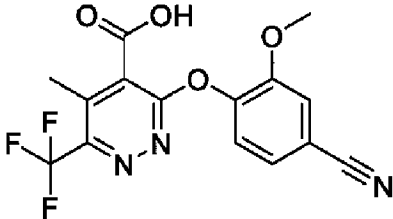
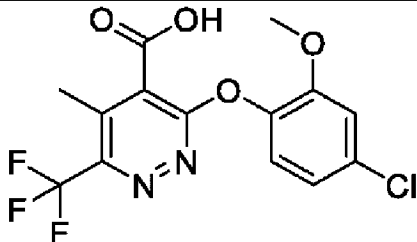
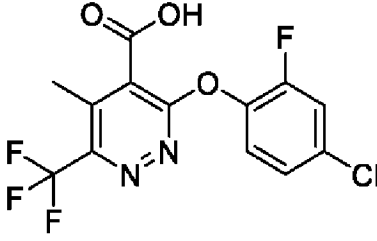
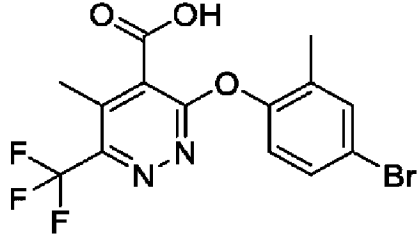
	Метил-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат	
45	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,31 (м, 2H), 7,03 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,50 (кв, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,15 (с, 3H).
46	 <p>Метил-3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,26 (м, 1H), 7,26-7,08 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,52 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,21 (с, 3H).

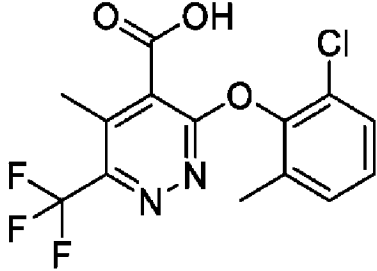
Промежуточные соединения 47-56, перечисленные в таблице 5, получали способом, аналогичным описанному для стадии 5 схемы 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 5.

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
47		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,48-2,45 (м, 3H), 2,18 (с, 3H) LC-MS: m/z 380,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,14 LCMS способ 1

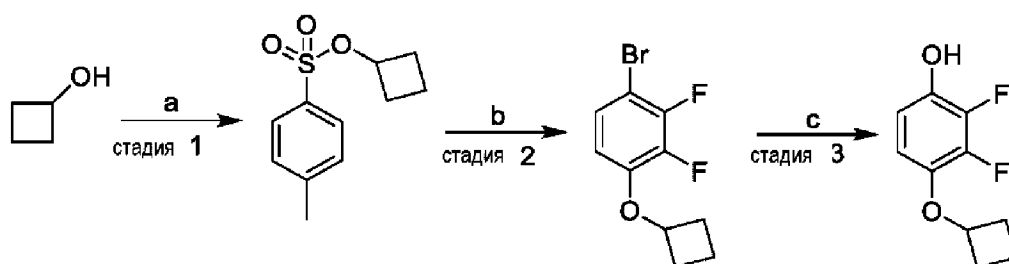
	5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота	
48	 <p>3-(3,4-Дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	LC-MS: m/z 365,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,02 LCMS способ 1
49	 <p>5-метил-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	LC-MS: m/z 397,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,18 LCMS способ 1
50	 <p>3-(4-Цианофенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,03-7,92 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 2,50 (с, 3H, из анализа HSQC).. LC-MS: m/z 323,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=0,88 LCMS способ 1
51	 <p>3-(4-Хлорфенокси)-5-метил-6-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57-7,49 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 2,45 (д, J=1,5 Гц, 3H). LC-MS: m/z 332,95 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,02 LCMS способ 1

	(трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота	
52	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)- 5-метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,54 (с, 3H).
53	 <p>3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5- метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,42-7,25 (м, 2H), 7,10 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 3H).
54	 <p>3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5- метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,47-7,35 (м, 2H), 7,31 (ддд, $J=8,7, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 2,56 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H).
55	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-5-</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,57-7,32 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,54 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H).

	метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота	
56	 3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5- метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42-7,32 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 2H), 2,57 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,20 (с, 3H)

Промежуточное соединение 57

4-(циклобутокси)-2,3-дифторфенол



Реагенты и условия: а) тозилхлорид, ТЕА, DCM, комнатная температура, 18 ч б) 4-бром-2,3-дифторфенол, K₂CO₃, DMF, 90°C, 4 ч с) КОН, (1{E},4{E})-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он; палладий, ди-трет-бутил[3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, 1:1 1,4-диоксан/вода, 100°C, 18 ч

Стадия 1: циклобутил-4-метилбензолсульфонат: К раствору циклобутанола (0,22 мл, 2,77 ммоль) в DCM (6 мл) в атмосфере азота добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (635 мг, 3,33 ммоль), затем триэтиламин (0,46 мл, 3,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (2×5 мл). Органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂ градиентное элюирование, 0-20% EtOAc в гептане) давала циклобутил-4-метилбензолсульфонат (97%) (362 мг, 1,599 ммоль, 58%) в виде прозрачного масла. m/z: 227,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,91 METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

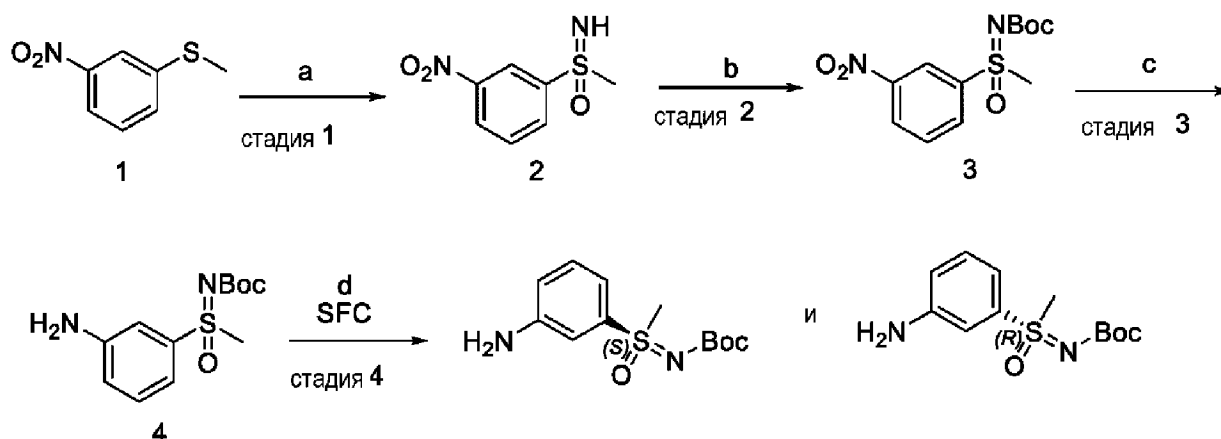
Стадия 2: 1-бром-4-(циклобутокси)-2,3-дифторбензол: К раствору 4-бром-2,3-дифторфенола (1,40 г, 6,70 ммоль) и циклобутил-4-метилбензолсульфоната (1,82 г, 8,04 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли дикалийкарбонат (1,39 г, 10,0 ммоль). Смесь нагревали

при 90°C в течение 4 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой (3x 30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂ градиентное элюирование, 0-10% EtOAc в гептане) давала 1-бром-4-(циклобутокси)-2,3-дифторбензол (76%) (0,983 г, 3,737 ммоль, 43%) в виде прозрачного масла. LC-MS: m/z 263,2 [M]⁺, (ESI+), RT=1,10 METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

Стадия 3: 4-(циклобутокси)-2,3-дифторфенол: Смесь 1-бром-4-(циклобутокси)-2,3-дифторбензола (980 мг, 3,73 ммоль) и гидроксида калия (418 мг, 7,45 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (5 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 мин, затем добавляли ди-трет-бутил[3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (143 мг, 0,298 ммоль) и (1{E},4{E})-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он;палладий (68 мг, 0,0745 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. pH доводили до ~3 с помощью 1M HCl и смесь экстрагировали этилацетатом (3x8 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂ градиентное элюирование, 0-5% EtOAc) в гептане давала 4-(циклобутокси)-2,3-дифторфенол (90%) (622 мг, 3,107 ммоль, 75%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. LC-MS: m/z 199,1 [M-H]⁻, (ESI-), RT=0,82 METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

Промежуточное соединение 58 и Промежуточное соединение 59

трет-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден) карбамат [Промежуточное соединение 58] и *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден) карбамат [Промежуточное соединение 59].



Реагенты и условия: NH₄(OAc), PhI(OAc)₂, EtOH, комнатная температура, 16 ч; b) t-BuOK, (Voc)₂O, t-BuOH, нагревание с обратным холодильником, 10 ч; c) Pd(OH)₂, H₂, MeOH, комнатная температура, 2 ч; d) очистка SFC

Стадия 1: имино(метил)(3-нитрофенил)-λ⁶-сульфанон: К смеси метил(3-нитрофенил)сульфана (8,2 г, 48,5 ммоль) и ацетата аммония (5,6 г, 72,7 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли PhI(OAc)₂ (31,2 г, 97 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре под атмосферой в течение 16 ч. Смесь концентрировали непосредственно с получением остатка, который очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (PE: EA= 5:1-1:3) с получением имино(метил)(3-нитрофенил)- λ^6 -сульфанона в виде белого твердого вещества (7,0 г, 72%). MS (ESI+): m/z найдено 201,03 [M+H]⁺.

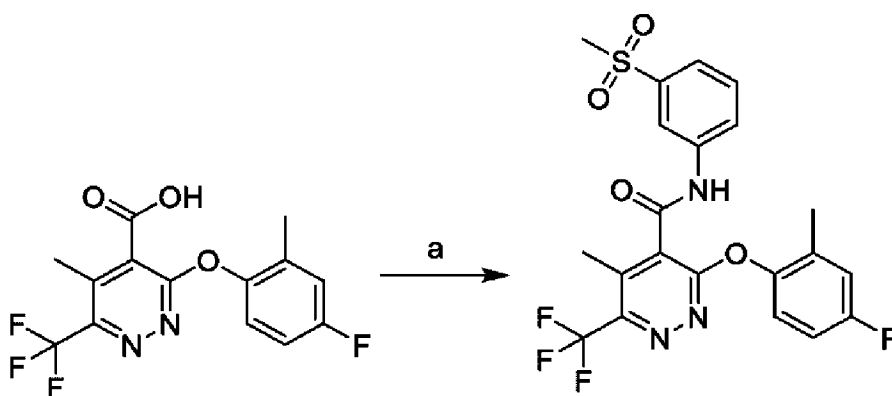
Стадия 2: трет-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: К раствору имино(метил)(3-нитрофенил)- λ^6 -сульфанона (3,5 г, 17,5 ммоль) в t-BuOH (200 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли t-BuOK (3,9 г, 35,0 ммоль) под защитой N₂. Затем медленно добавляли (Voc)₂O (7,6 г, 35,0 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали EA (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PE: EA= 5:1-1:1) с получением *трет*-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 34%). LC-MS(ESI+): m/z 301,09 [M+H]⁺.

Стадия 3: (3-аминофенил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон: К раствору *трет*-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (1,8 г, 6 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(OH)₂ (300 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который повторно растворяли в EA (30 мл), полученный раствор фильтровали через целит снова и промывали EA (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (1,4 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+): m/z найдено 271,10 [M+H]⁺.

Стадия 4: SFC разделение: Рацемический продукт разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с условием хирального разделения: колонка: Daicel CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм внутренний диаметр, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂/ MeOH [0,2% NH₃ (7М Раствор 7М в MeOH)]=70/30; скорость потока: 60 г/мин; 214 нм. Температура: 35°C. Первый элюированный изомер *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [Промежуточное соединение 58]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,26 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,27 (с, 9H) и второй элюированный изомер *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [Промежуточное соединение 59]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,26 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97(д, 1H), 6,83(д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Пример 7

Соединение 1: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

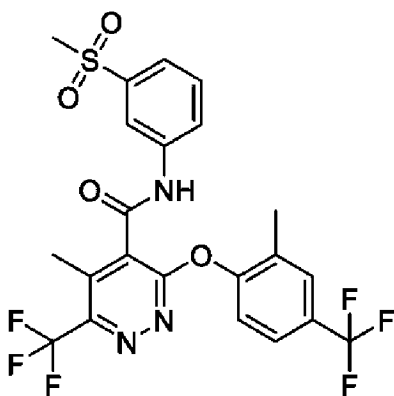


Реагенты и условия: а) 3-(метилсульфонил)анилин, 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc, N,N-диизопропилэтиламин (DIEA), DCM, комнатная температура.

Смесь N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) (0,16 мл, 0,908 ммоль), 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,303 ммоль) и 3-(метилсульфонил)анилина (0,062 г, 0,363 ммоль) растворяли в DCM (4,8 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,36 мл, 0,606 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка препаративной LC способ P1 с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 17%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J=7,9, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,70 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,54-2,51 (м, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z 484,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=4,24 LCMS способ 5.

Пример 8

Соединение 2: 5-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)-3-[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

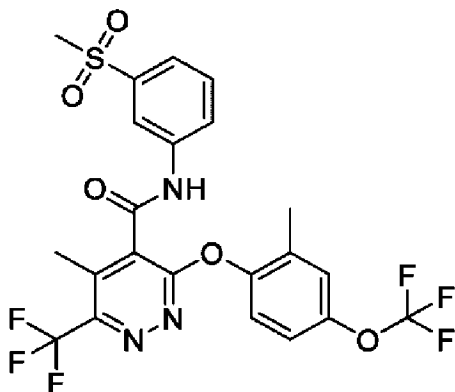


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному

для соединения 1, с использованием 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и 3-(метилсульфонил)анилина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,80-7,66 (м, 4H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,56-2,53 (м, 3H), 2,21 (с, 3H). m/z : 534,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,81$ LCMS способ 4

Пример 9

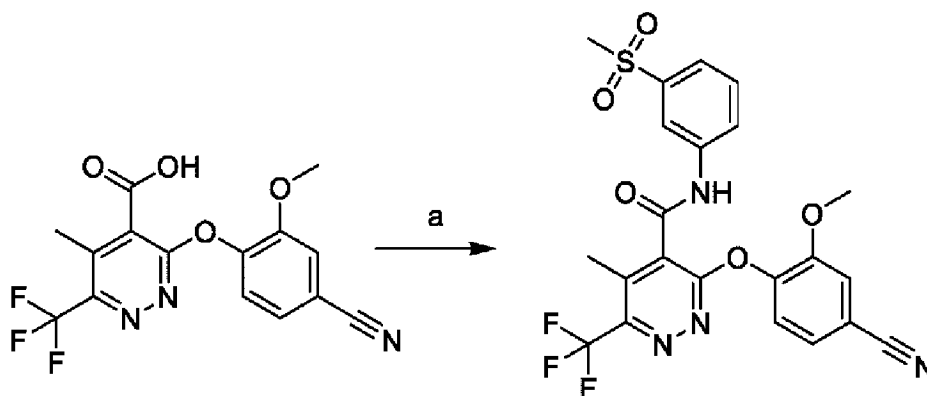
Соединение 3: 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Смесь 3-(метилсульфонил)анилина (41 мг, 0,242 ммоль), с использованием 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (85 мг, 0,202 ммоль) растворяли в DMF (0,5085 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,070 мл, 0,403 ммоль), затем N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (77 мг, 0,202 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои промывали 1M HCl (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали препаративным способом Prep1 с получением 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (51 мг, 46%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97 (ддд, $J=8,1, 2,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 (ддд, $J=7,8, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,21 (дд, $J=8,8, 2,7$ Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,62-2,57 (м, 3H), 2,21 (с, 3H). m/z : 550,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=4,50$ LCMS способ 5.

Пример 10

Соединение 4: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



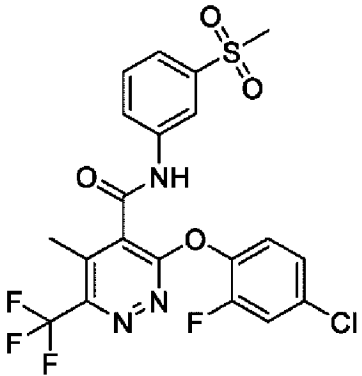
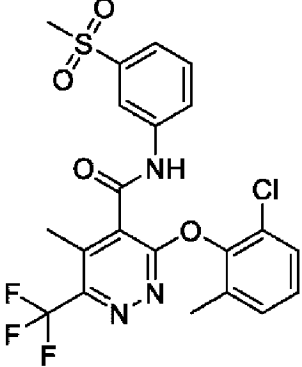
Реагенты и условия: а) 3-метансульфониланилин, HATU, DIEA, DMF, комнатная температура

К смеси 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,060, 0,170 ммоль), 3-метансульфониланилина (0,029g, 0,170 ммоль), HATU (0,097 г, 0,255 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0,089 мл, 0,510 ммоль) при 25°C и перемешивание продолжали в течение еще 16 ч при 25°C. Реакционная смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 30 мл). Объединенный слой EtOAc промывали 1M LiCl (10 мл), затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Слой EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-10% EtOAc в DCM с получением 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,028 г, 33%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (с, 1H), 8,15-7,97 (м, 2H), 7,77 (дт, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,67 (кв, J=1,5 Гц, 3H). LC-MS: m/z 505,3 [M-H]⁺

Соединения 5-7, перечисленные в таблице 6, получали способом, аналогичным описанному для соединения 4.

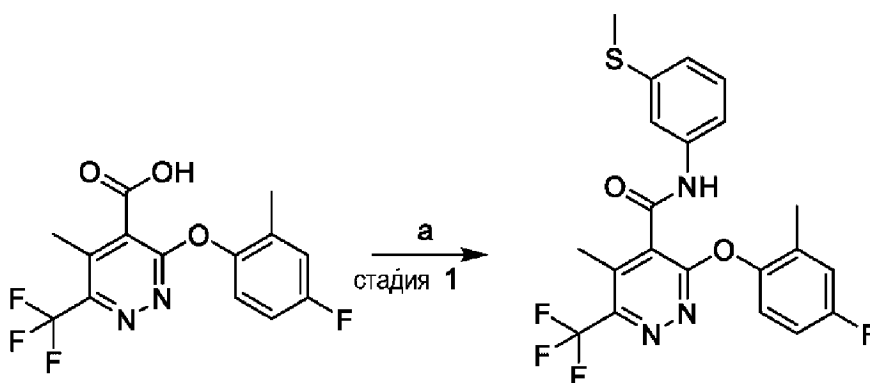
Таблица 6.

Соединение	Структура и название	Аналитические данные
5	<p>3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,39 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,81-7,64 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,53(с, 3H). пик метила при пике 2,53 скрыт под остаточным растворителем DMSO. LC-MS: m/z 516,3[M+H] ⁺

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
6	 <p>3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,79 (с, 1H), 8,26 (дд, J=8,0, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,75-7,57 (м, 2H), 7,24 (дд, J=2,6, 1,7 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,59 (кв, J=1,5 Гц, 3H). LC-MS: m/z 504,2[M+H] ⁺
7	 <p>3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	LC-MS: m/z 500,3 [M+H] ⁺

Пример 11

Соединение 8: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



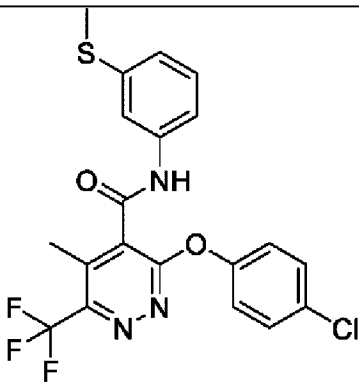
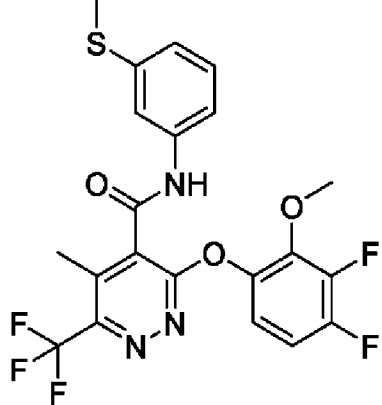
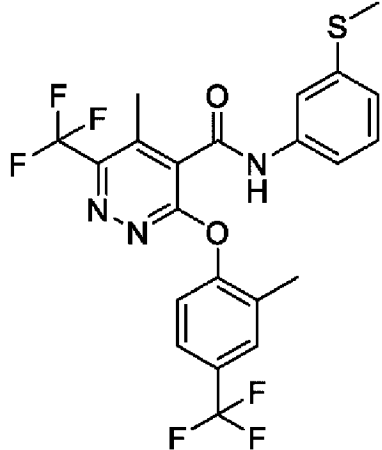
Реагенты и условия: DIEA, раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%;об/об), DMAP, 3-(метилсульфанил)анилин, DCM, 55°C, 16 ч.

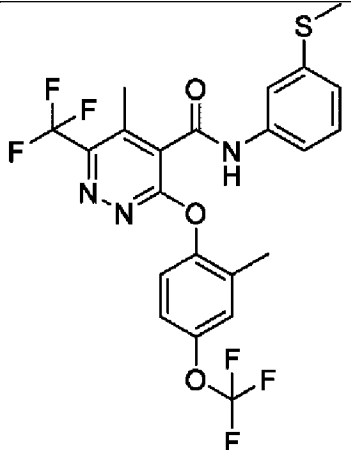
К смеси 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,303 ммоль) в DCM (1,9151 мл) при комнатной температуре, добавляли N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,12 мл, 0,666 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (7,4 мг, 0,0606 ммоль), затем 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,36 мл, 0,606 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (51 мг, 0,363 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 55°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-60% MeOH в EtOAc, дала 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (43,0%) (110 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: m/z 452,6 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,81 LCMS способ 5.

Соединения 9-13, перечисленные в таблице 7, получали способом, аналогичным описанному для соединения 8.

Таблица 7.

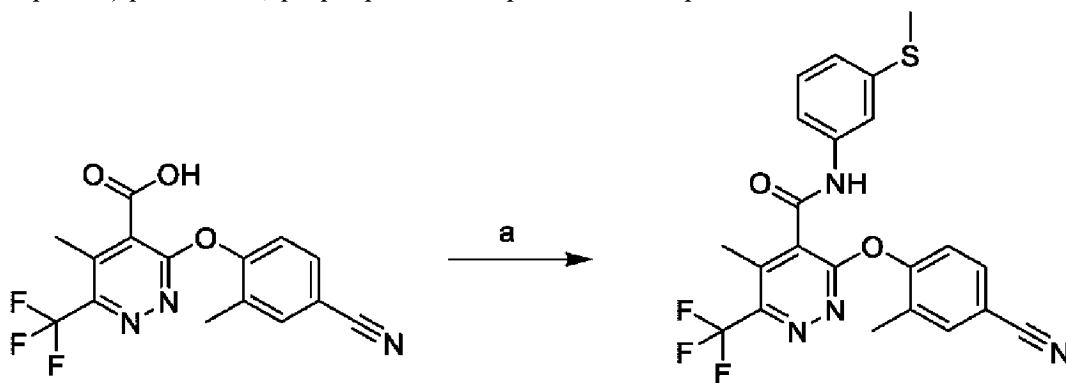
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
9	<p>3-(4-Цианофенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,39 (ддд, J=8,1, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=7,8, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,46 (с, 3H). LC-MS: m/z 445,05 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,33 LCMS способ 1

	карбоксамид	
10	 <p>3-(4-Хлорфенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	LC-MS: m/z 453,95 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=1,41 LCMS способ 1
11	 <p>3-(3,4-Дифтор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). LC-MS: m/z 486,5 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,75 LCMS способ 5
12	 <p>3-(4-(Трифторметил)фенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J=8,1, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 2,53-2,51 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,21 (с, 3H). LC-MS: m/z 502,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=1,47

	5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	LCMS способ 1
13	 <p>5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 7,65 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). LC-MS: m/z 517,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,14 LCMS способ 1

Пример 12

Соединение 14: 3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфанил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



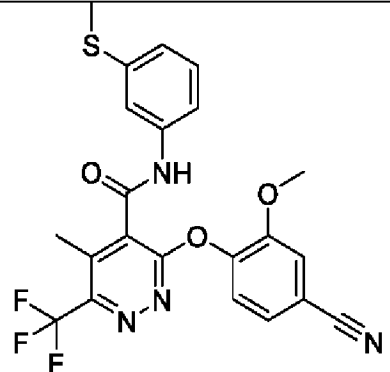
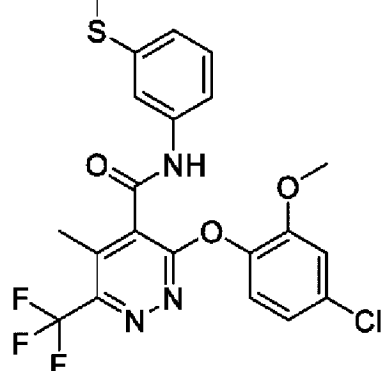
Реагенты и условия: HATU, 3-(метилсульфанил)анилин, DIEA, DMF, комнатная температура, 16 ч.

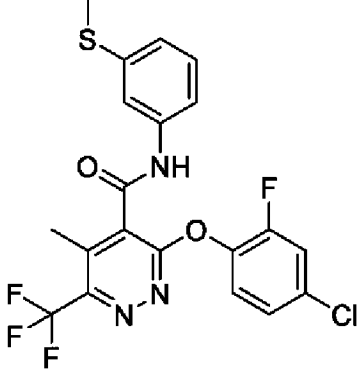
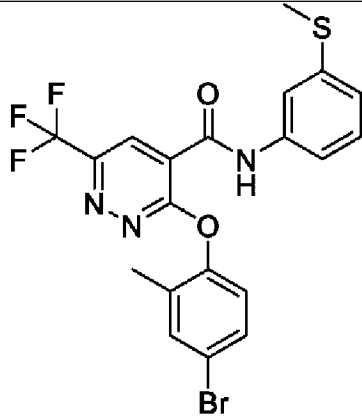
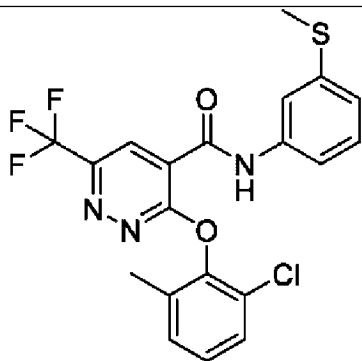
К смеси 3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,300 г, 0,890 ммоль), 3-(метилсульфанил)анилина (0,124 г, 0,890

ммоль) и НАТУ (0,676 г, 1,78 ммоль) в DMF(10 мл) добавляли DIEA (0,0345 г, 2,67 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 16 ч, в конце этого периода добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенный слой EtOAc промывали 1M LiCl (20 мл), затем насыщенным соевым раствором (30 мл). Слой EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-50% EtOAc в гексане с получением 3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфанил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,165 г, 40,46%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,72-7,49 (м, 3H), 7,37-7,21 (м, 4H), 7,19-7,06 (м, 1H), 2,63 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,23 (с, 3H). LC-MS: m/z 457,3[M-H]⁺.

Соединения 15-19, перечисленные в таблице 8, получали способом, аналогичным описанному для соединения 14.

Таблица 8.

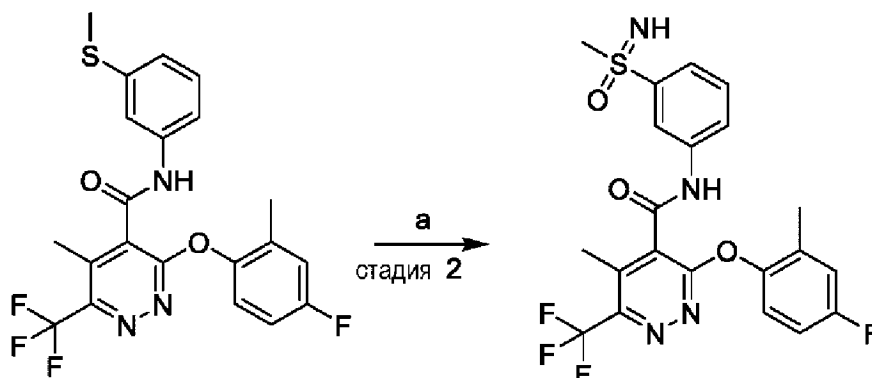
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
15	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,07 (с, 1H), 7,62 (кв, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,32-7,24 (м, 4H), 7,09 (ддд, J=6,4, 2,8, 1,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,66 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,51 (с, 3H).
16	 <p>3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,20 (с, 1H), 7,63 (кв, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,66(кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,51 (с, 3H).

	карбоксамид	
17	 <p>3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,73-7,57 (м, 2H), 7,39-7,18 (м, 6H), 7,11 (дт, $J=6,3$, 1,9 Гц, 1H), 2,63 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H).
18	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,90 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,65 (дт, $J=12,5$, 2,0 Гц, 2H), 7,56-7,22 (м, 4H), 7,07 (дт, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,13 (с, 3H)
19	 <p>3-(2-хлор-6-метилфенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (с, 1H), 7,67 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 3H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,10 (дт, $J=7,3$, 1,7 Гц, 1H), 2,67 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

	карбоксамид	
--	-------------	--

Пример 13

Соединение 20: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



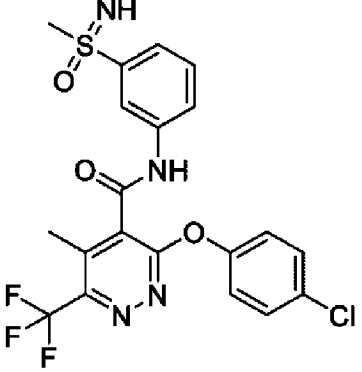
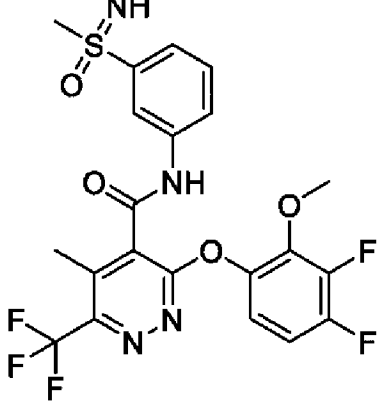
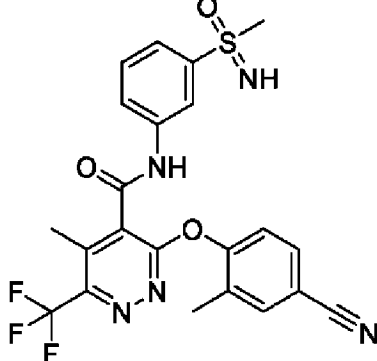
Реагенты и условия: а) карбонат аммония, (диацетоксиидо)бензол, MeOH, комнатная температура, 24 ч

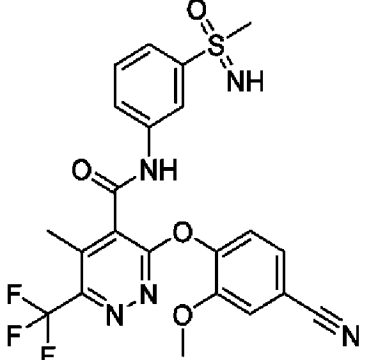
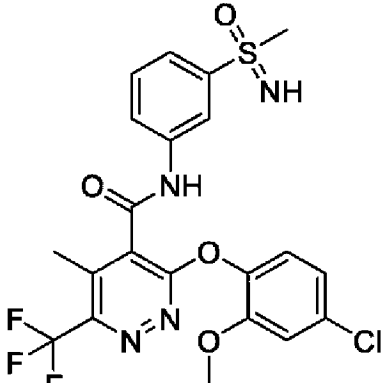
К раствору 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (43%) (0,090 г, 0,0857 ммоль) растворяли в метаноле (0,3518 мл) и обрабатывали карбонатом аммония (0,012 г, 0,13 ммоль) и (диацетоксиидо)бензолом (0,064 мг, 0,197 ммоль), добавляя каждую по одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Очистка хроматографией давала указанное в заголовке соединения (0,032 г, 75%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z 482,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,83 LCMS способ 5.

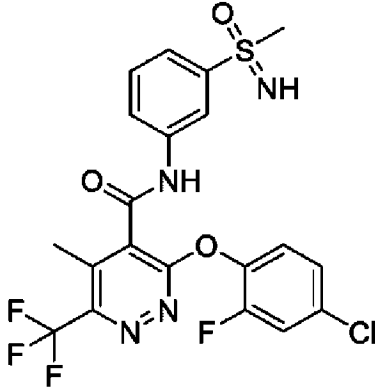
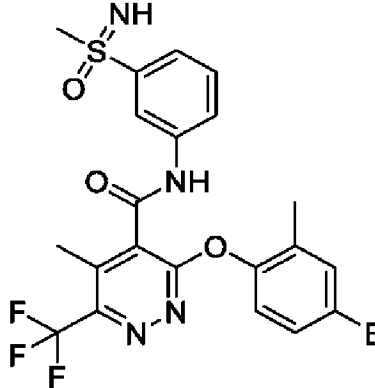
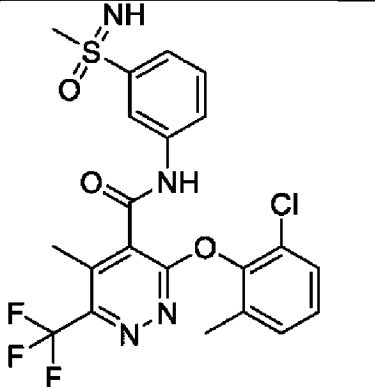
Соединения 21-29, перечисленные в таблице 9, получали способом, аналогичным описанному для соединения 20.

Таблица 9.

Соединение	Структура и название	Аналитические данные
21	<p>3-(4-Цианофенокси)-5-метил-N-[3-</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,32 (с, 1H), 8,33 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,87 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,54-2,53 (м, 3H). m/z: 475,9 [M+H] $^+$, (ESI+),

	(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	RT=3,58 LCMS способ 5
22	 <p>3-(4-Хлорфенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,41-7,30 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,52-2,51 (м, 3H). m/z: 484,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,89 LCMS способ 5
23	 <p>3-(3,4-Дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,24 (ддд, J=9,3, 5,2, 1,8 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,81 (д, J=1,1 Гц, 3H), 3,07 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,54-2,51 (м, 3H). m/z: 516,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,85 LCMS способ 5
24		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97-7,79 (м, 3H), 7,75 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51(д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,08 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,54 (д, J=1,7 Гц,

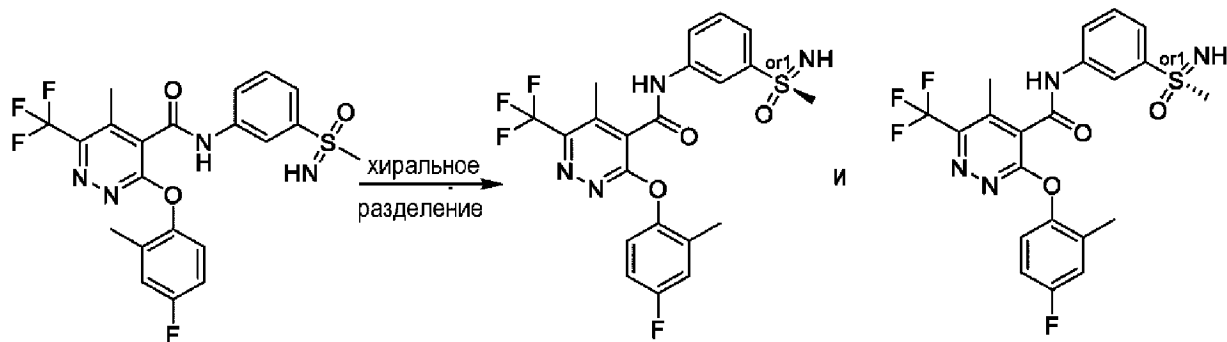
	3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	^1H , 2,18 (с, 3H). LC-MS: m/z 488,2[M+H] ⁺
25	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,32 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 2H), 7,70-7,48(м, 3H), 4,28 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,08 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,51(с, 3H). LC-MS: m/z 504,2 [M-H] ⁺
26	 <p>3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,30 (с, 1H), 8,37 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,78-7,58 (м, 2H), 7,32 (дд, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,08 (д, J=1,1 Гц, 3H). пик при 2,51 скрыт под пиком остаточного растворителя DMSO. LC-MS: m/z 515,4[M+H] ⁺

27	 <p>3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,70-7,49 (м, 2H), 7,44 (ддд, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,08 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,54 (д, $J=1,3$ Гц, 3H). LC-MS: 503,3[M+H] $^+$
28	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	LC-MS: m/z 543,4, 545,3[M+H] $^+$
29	 <p>3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	LC-MS: m/z 499,4[M+H] $^+$

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
--	---------------------------------------	--

Пример 14

Соединения 30 и 31: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид хиральное разделение

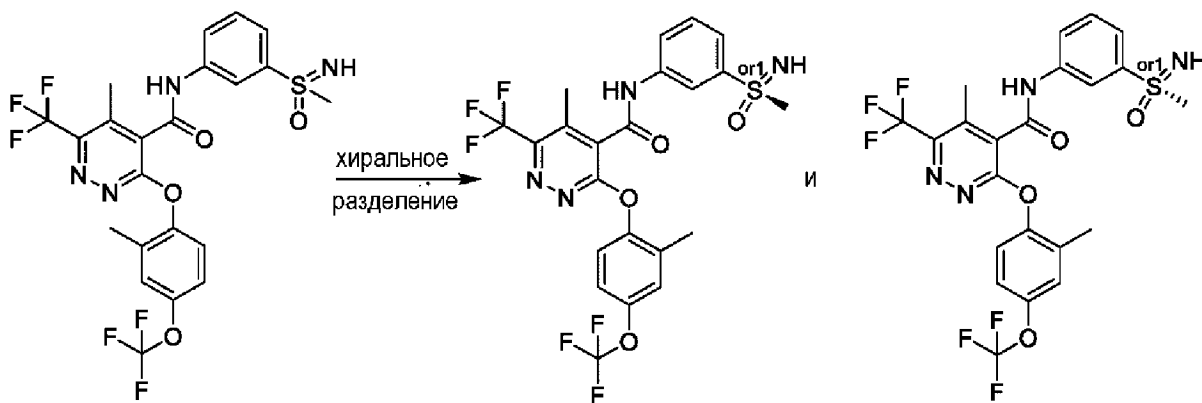


Хиральную очистку 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (соединение 20) осуществляли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ на Chiralpak AD-H, (20×250 м) 5 мкм, элюируя смесью гептан:этанол (70:30), скорость потока 18 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, выпаривали и выделяли в виде вязких масел, их повторно растворяли в смеси 1:1 MeCN:вода (1 мл) и лиофилизовали с получением первого элюированного изомера (соединение 30) (39 мг, 32%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC-MS: m/z : 483,2 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,15$ LCMS способ 6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,38-8,33 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,8, 5,0$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=8,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,52-2,52 (м, 3H), 2,12 (с, 3H). Аналитический способ: Подвижная фаза 70:30 гептан: этанол, колонка Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм скорость потока 1 мл/мин. и второго элюированного изомера (соединение 31) (0,038 мг, 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,1, 2,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=7,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,8, 4,9$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,1, 3,1$ Гц, 1H), 7,01 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,62-2,55 (м, 3H), 2,17 (с, 3H). m/z : 483,5 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,82$ LCMS способ 5.

Пример 15

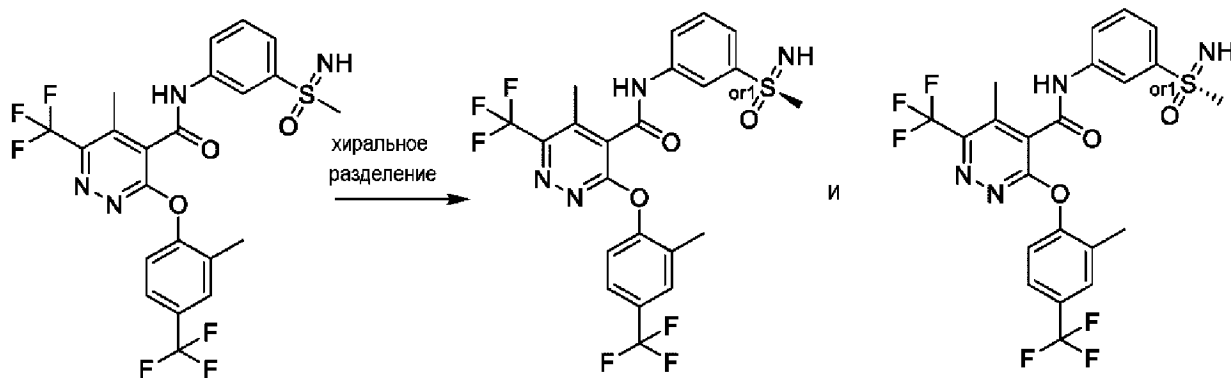
Соединения 32 и 33: 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид хиральное разделение



5-Метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид получали способом, аналогичным описанному для соединения 20, и очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ на Chiralpak AD-H, (20×250 м) 5 мкм, элюируя смесью гептан:этанол (70:30), скорость потока 18 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, выпаривали и выделяли в виде вязких масел, их повторно растворяли в смеси 1:1 MeCN:вода (1 мл) и лиофилизовали с получением первого элюированного изомера (соединение 32) (63 мг, 37%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H), 2,16 (с, 3H). m/z : 549,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,60 LCMS способ 6 и второго элюированного изомера (соединение 33) (54 мг, 31%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,10-3,01 (м, 3H), 2,53-2,52 (м, 3H), 2,16 (с, 3H). m/z : 549,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,60 LCMS способ 6.

Пример 16

Соединения 34 и 35: 5-метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид хиральное разделение



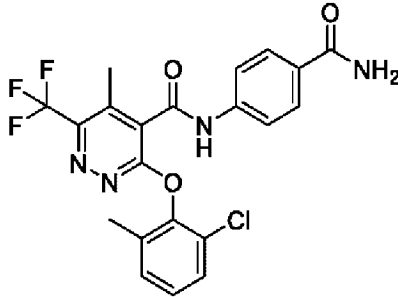
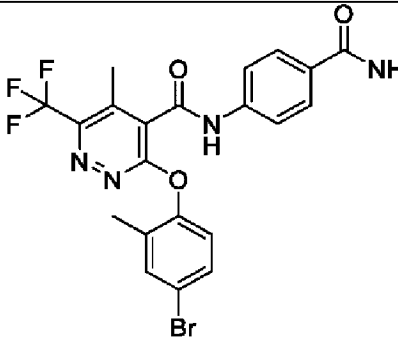
5-Метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-N-(3-(S-

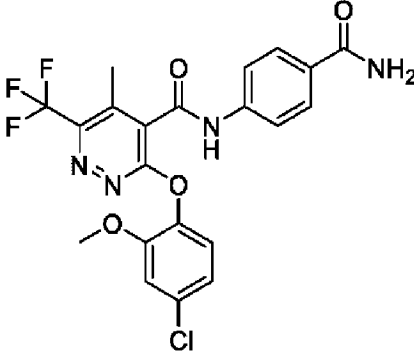
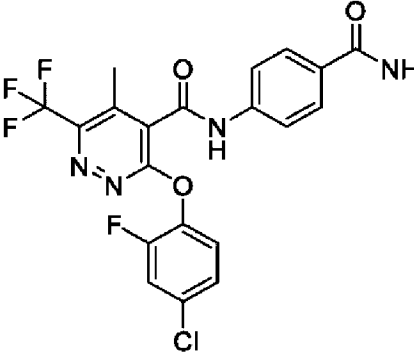
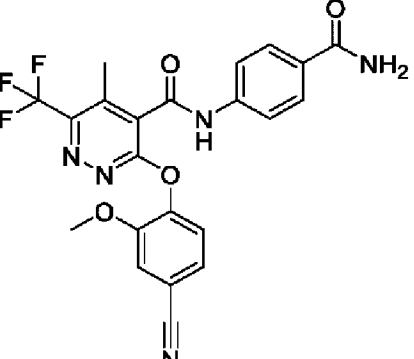
метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид получали способом, аналогичным описанному для соединения 20, и очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ на Chiralpak AD-H, (20×250 м) 10 мкм, элюируя смесью ВЭЖХ на Chiralpak AD-H, (20×250 м) 5 мкм, элюируя смесью гептан:этанол (85:15), скорость потока 18 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением первого элюированного изомера (соединение 34) (99 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,10-3,04 (м, 3H), 2,55-2,53 (м, 3H), 2,21 (с, 3H). LC-MS: m/z 533,6 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,15 LCMS способ 5 и второго элюированного изомера (соединение 35) (92 мг, 27%) в виде белых твердых веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,11-3,05 (м, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H), 2,21 (с, 3H). LC-MS: m/z: 533,6 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,14 LCMS способ 5.

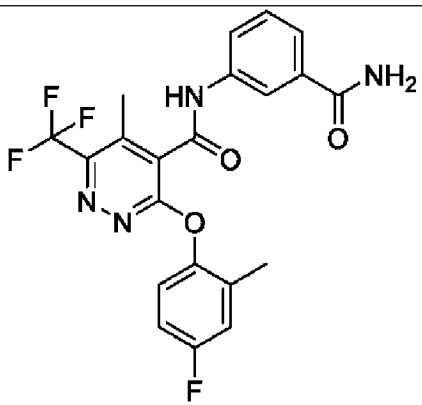
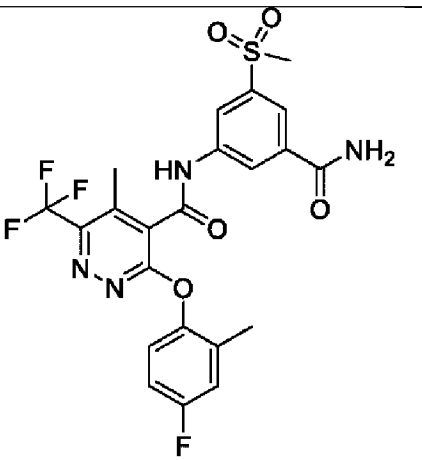
Пример 17

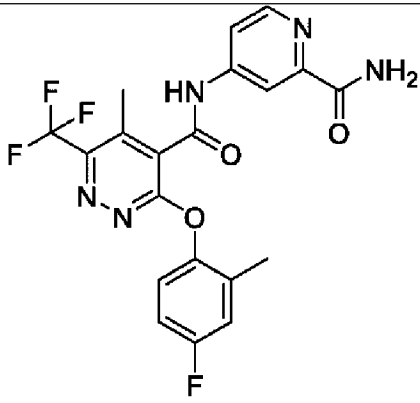
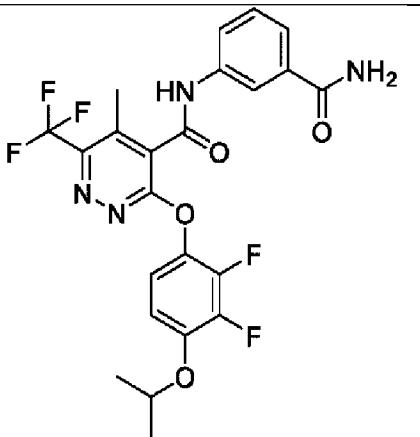
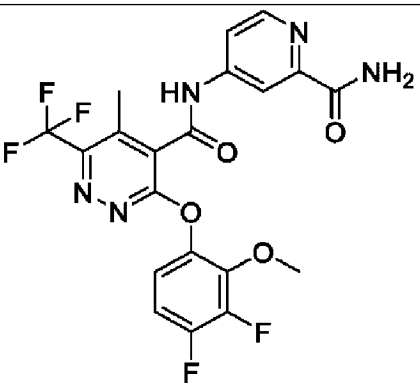
Соединения 1401-1429, перечисленные в таблице 10, получали способом, аналогичным описанному для соединения 14.

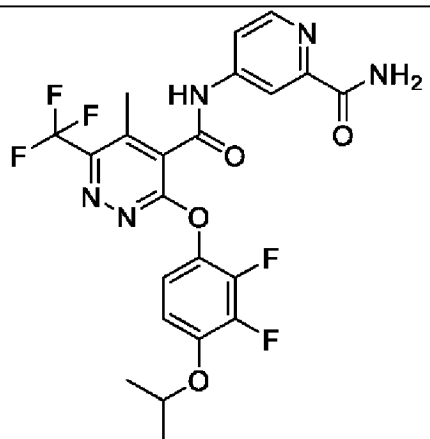
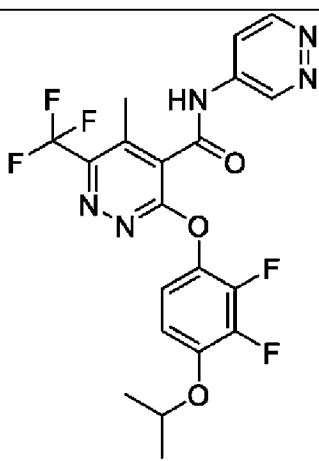
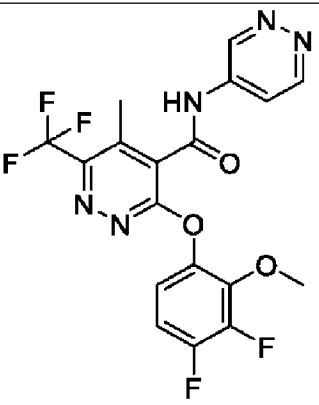
Таблица 10.

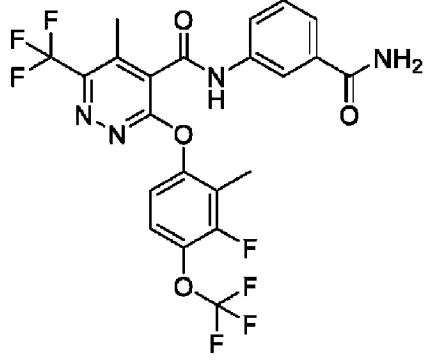
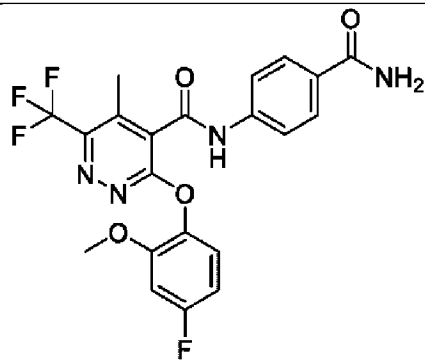
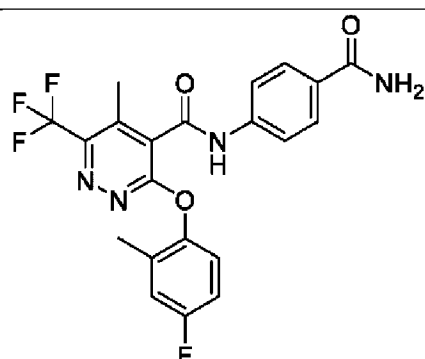
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
1401	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	LC-MS: m/z 465,4[M+H] ⁺
1402	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(4-</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,01-7,85 (м, 3H), 7,81-7,67 (м, 2H), 7,61 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,51(с, 3H; скрыт под остаточным растворителем)

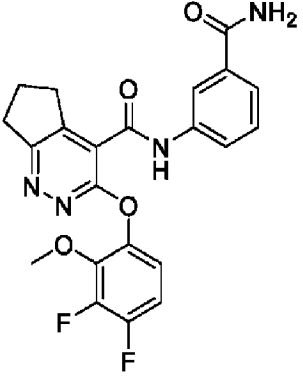
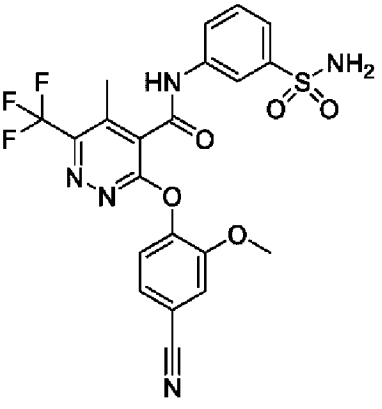
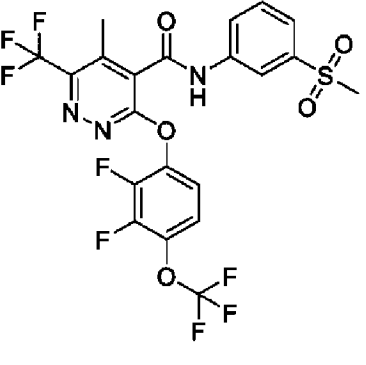
	карбамоилфенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	DMSO), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z 509,3, 511,3[M+H] ⁺
1403	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,16 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 3H), 7,81-7,67 (м, 2H), 7,40-7,23 (м, 3H), 7,11 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,76 (с,3H), 2,50 (с, 3H). 2,50 пик скрыт под остаточным растворителем DMSO). LC-MS: m/z 481,4[M+H] ⁺
1404	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,23 (с, 1H), 8,01-7,88 (м, 3H), 7,74 (дд, J=9,5, 2,4 Гц, 3H), 7,55 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,48-7,32 (м, 2H), 2,53(с,3H). LC-MS: m/z 469,3 [M+H] ⁺
1405	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,00-7,86 (м, 3H), 7,81-7,67 (м, 3H), 7,63-7,47 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,50(с, 3H). LC-MS: m/z 470,3[M+H] ⁺

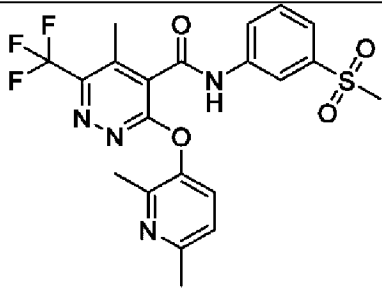
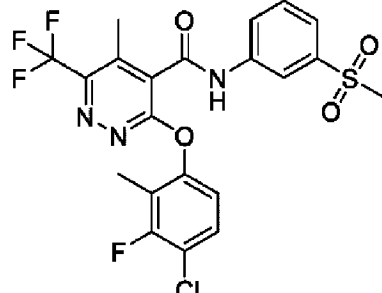
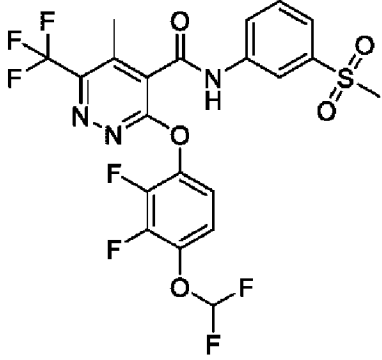
	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
1406	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,08 (с, 1H), 8,17 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z: 449,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,88 METCR1416 Hi res 7 мин
1407	 <p>N-(3-Карбамоил-5-(метилсульфонил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 8,47 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,30 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z: 527,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,82 METCR1416 Hi res 7 мин

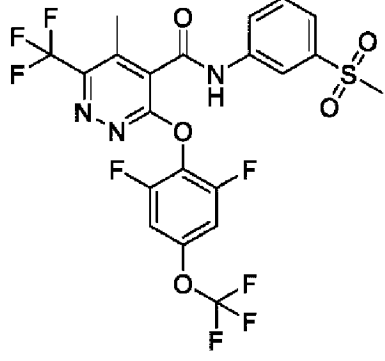
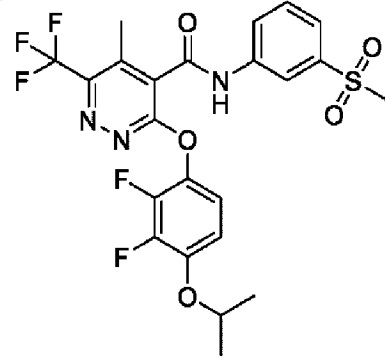
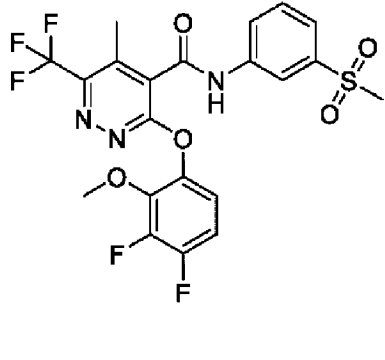
1408	 <p>N-(2-Карбамоилпиридин-4-ил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,54 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 2,53-2,51 (м, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS: m/z: 449,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,94 METCR1416 Hi res 7 мин
1409	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(2,3-дифтор-4-изопропоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,17 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (ушир.с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (ушир.с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,71 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 2,54-2,51 (м, 3H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z: 511,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,42
1410	 <p>N-(2-Карбамоилпиридин-4-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,29 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). LC-MS: m/z: 484,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,18 LCMS способ 7

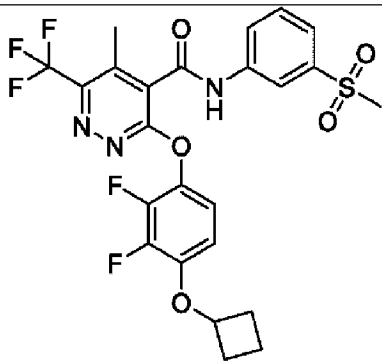
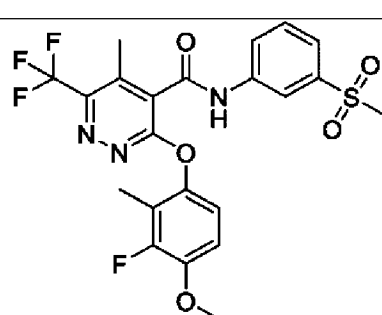
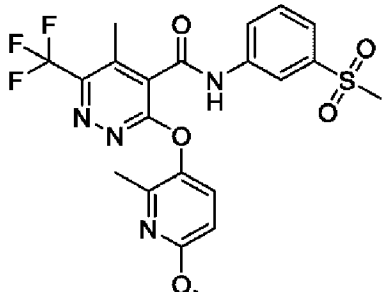
	карбоксамид	
1411	 <p>N-(2-Карбамоилпиридин-4-ил)-3-(2,3-дифтор-4-изопропоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,70 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 2,53-2,52 (м, 3H), 1,31 (д, J=6,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z: 512,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,54 LCMS способ 4
1412	 <p>3-(2,3-Дифтор-4-изопропоксифенокси)-5-метил-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 9,36-9,32 (м, 1H), 9,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,71 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 2,54-2,51 (м, 3H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z: 470,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,42 LCMS способ 4
1413	 <p>3-(3,4-Дифтор-2-метоксифенокси)-5-</p>	^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 9,35 (дд, J=2,7, 1,0 Гц, 1H), 9,12 (дд, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=6,0, 2,7 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 3,85 (д, J=1,7 Гц, 3H), 2,58 (кв, J=1,5 Гц, 3H). LC-MS: m/z: 442,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,41 LCMS способ 4

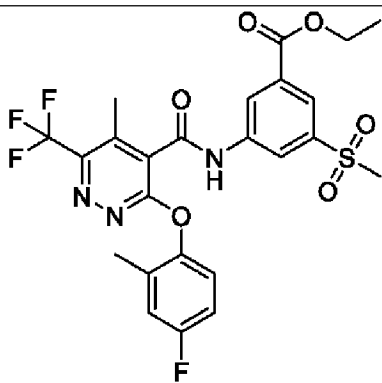
	метил-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
1414	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-3-(3-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,14 (ушир.с, 1H), 8,17 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (ушир.с, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,56 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (ушир.с, 1H), 7,30 (дд, J=9,1, 1,5 Гц, 1H), 2,55-2,52 (м, 3H), 2,14-2,10 (м, 3H). LC-MS: m/z 550,3[M+NH ₄] ⁺ RT 3,66 мин, LCMS способ 6
1415	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,14 (с, 1H), 7,96-7,84 (м, 3H), 7,77-7,68 (м, 2H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,54-2,45 (м, 3H). m/z: 465,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,93 LCMS способ 4
1416	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,18 (с, 1H), 7,96-7,87 (м, 3H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,24 (дд, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 2,55-2,44 (м, 3H), 2,12 (с, 3H). m/z: 449,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,08 LCMS способ 6

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
1417	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,18 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,99 (ушир.с, 1H), 7,82 (ддд, J=8,1, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (ушир.с, 1H), 7,31-7,20 (м, 1H), 7,17 (ддд, J=9,3, 5,3, 2,1 Гц, 1H), 3,82 -3,77 (м, 3H), 3,12-3,02 (м, 4H), 2,22-2,12 (м, 2H). LC-MS: m/z 441,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,50 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)
1418	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,78 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,57 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). LC-MS: m/z 508,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,93 LCMS способ 6
1419	 <p>3-(2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенокси)-5-метил-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,76 (дт, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,54 (ддд, J=9,6, 7,7, 2,1 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,59-2,53

	3-[2,3-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]-5-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	(м, 3H). LC-MS: m/z 572,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,88 LCMS способ 4
1420	 <p>3-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,40 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,78-7,66 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,53-2,52 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). LC-MS: m/z 481,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,05 LCMS способ 6
1421	 <p>3-(4-хлор-3-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,41 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 1,2 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,57-2,52 (м, 3H), 2,11 (д, J=1,7 Гц, 3H). LC-MS: m/z 516,2, 518,3 [M-H] ⁻ , (ESI-), RT=3,94 LCMS способ 6
1422	 <p>3-[4-(дифторметокси)-2,3-дифтор-фенокси]-5-метил-N-(3-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,80-7,65 (м, 2H), 7,54-7,18 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,57-2,53 (м, 3H). LC-MS: m/z 553,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,73 LCMS способ 4

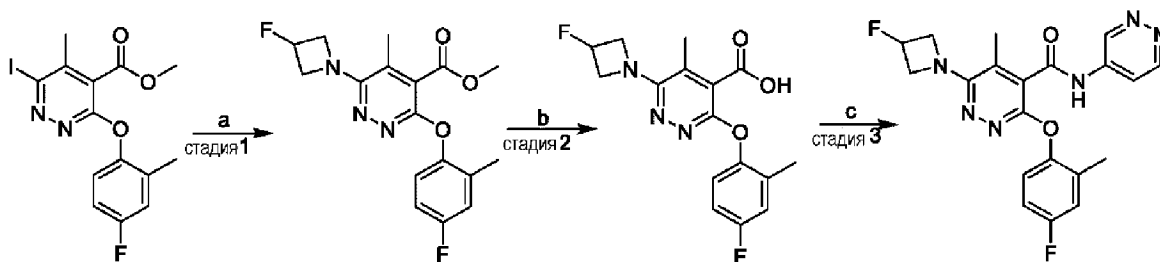
	метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
1423	 <p>3-(2,6-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 8,20-8,08 (м, 2H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,69-2,56 (м, 3H). LC-MS: m/z 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,83$ LCMS способ 4
1424	 <p>3-(2,3-дифтор-4-изопропоксифенокси)-5-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91 (ддд, $J=7,9, 2,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,76 (дт, $J=7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (тд, $J=8,9, 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 4,71 (гепт, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). LC-MS: m/z 546,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,80$ LCMS способ 4
1425		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 1H), 8,16 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (ддд, $J=9,2, 4,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,02-6,91 (м, 1H), 3,90 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,67 (м, 3H). LC-MS: m/z

		518,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,47 ET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH) LCMS способ 4
1426	 <p>3-(4-циклобутокси)-2,3- дифторфенокси)-5-метил-N-(3- (метилсульфонил)фенил)-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,43 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,44 (м, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,73-1,57 (м, 1H). LC-MS: m/z: 558,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,92 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH) LCMS способ 4
1427	 <p>3-(3-фтор-4-метокси-2-метил-фенокси)- 5-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)- 6-(трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,28 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=7,9, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,46 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 1,96 (д, J=2,3 Гц, 3H). LC-MS: m/z 514,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,55 MET-uPLC- AB-101 (7 мин, низкий pH)
1428	 <p>3-[(6-метокси-2-метил-3- пиридил)окси]-5-метил-N-(3- метилсульфонилфенил)-6-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=8,2, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=7,9, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,59 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H). LC-MS: m/z

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	497,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,30 LCMS способ 6
1429	 <p>этил 3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)-5-(метилсульфонил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,57 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 1H), 8,21 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 4,39 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,55-2,53 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H). LC-MS: m/z 556,6 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,46 LCMS способ 5

Пример 18

Соединение 1430: 6-(3-Фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-пиридазин-4-ил-пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) (4R)-4-гидрокси-L-пролин, 3-фторазетидине гидрохлорид, трифосфат калия, иодид меди, CH₃CN, DMSO, 50°C, 104 ч; б) LiOH, THF:H₂O (7:1, об./об.), комнатная температура, 2 ч; в) HATU, пиридазин-4-амин, DIPEA, DMF, комнатная температура, 2 ч.

Стадия 1: метил-6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат: (4R)-4-гидрокси-L-пролин (16 мг, 0,124 ммоль) добавляли к дегазированной N₂ смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (250 мг, 0,622 ммоль), 3-фторазетидин гидрохлорида (139 мг, 1,24 ммоль), иодида меди (12 мг, 0,0622 ммоль) и трифосфата калия (396 мг, 1,86 ммоль) в безводном ацетонитриле (2,5 мл) и безводном DMSO (2 мл) и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 80 ч. Дополнительные реагенты (4R)-4-гидрокси-L-пролин (16 мг, 0,124 ммоль), метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат (250 мг, 0,622 ммоль), 3-фторазетидин гидрохлорид (1:1) (139 мг, 1,24 ммоль), йодид меди(1+) (12 мг, 0,0622 ммоль) и трифосфат калия (396 мг, 1,86 ммоль) добавляли и реакцию

смесь перемешивали при 70°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc (~60 мл) и последовательно промывали 1М водн. HCl, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения метил-6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат (699 мг, 100%) в виде коричневой смолы, с предполагаемым молярным выходом 100%, которое использовали как таковое на следующей стадии без последующего анализа или очистки. m/z: 350 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,89 мин METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для ИРС).

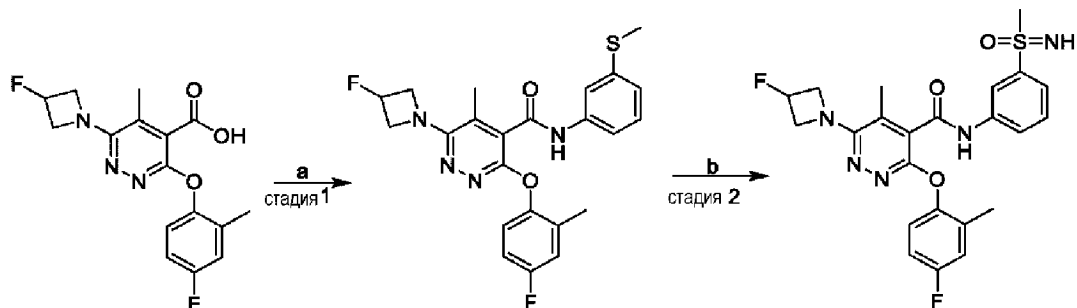
Стадия 2: 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота: Гидроксид лития (93 мг, 3,73 ммоль) добавляли к смеси метил-6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (217 мг, 0,622 ммоль) в THF (4,2 мл) и воды (0,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч, затем нагревается при 40°C в течение еще 8 ч (всего 56 ч). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до ~1-2 добавлением по каплям 2М HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота (59,0%) (353 мг, 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без последующего анализа или очистки. LC-MS: m/z 336 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,46 мин METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для ИРС).

Стадия 3: 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-пиридазин-4-ил-пиридазин-4-карбоксамид: NATU (130 мг, 0,342 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (104 мг, 0,311 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (119 мкл, 0,684 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли пиридазин-4-амин (44 мг, 0,466 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка препаративной ВЭЖХ с высоким pH (ранний способ) с получением указанного в заголовке соединения 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-пиридазин-4-ил-пиридазин-4-карбоксамид (20 мг, 0,0478 ммоль, 15%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 9,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,43 (дм, J=57,8, 9,4, 5,9, 3,5 Гц, 1H),

4,55-4,41 (м, 2H), 4,31-4,18 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). m/z : 413,3 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=2,45$ LCMS способ 6

Пример 19

Соединение 1431: 6-(3-Фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) HATU, 3-(метилсульфанил)анилин, DIPEA, DMF, комнатная температура, 2 ч. б) PIDA, $(NH_4)_2CO_3$, MeOH, комнатная температура, 3 д.

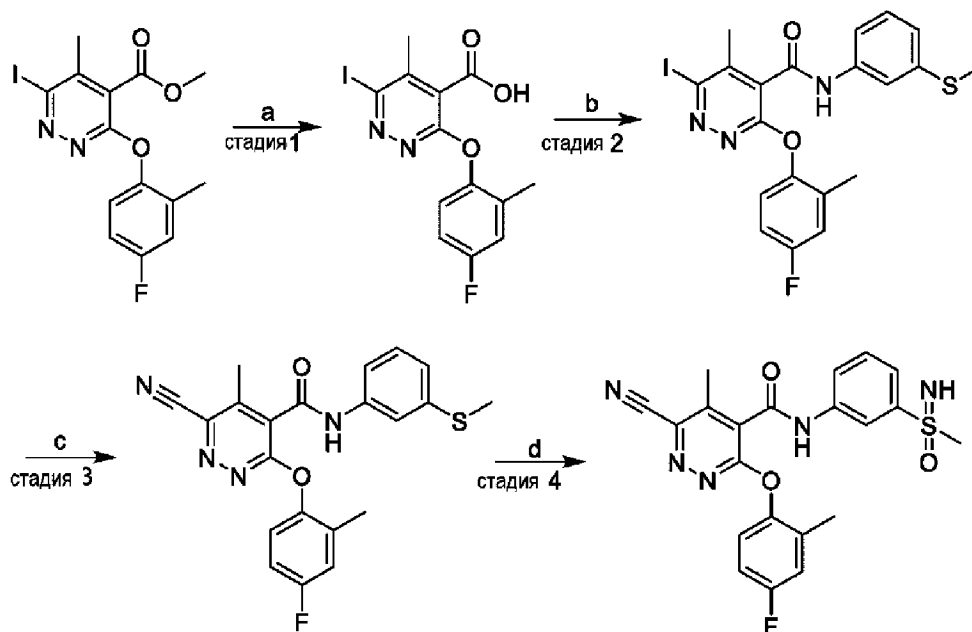
Стадия 1: 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид : HATU (130 мг, 0,342 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (104 мг, 0,311 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (119 мкл, 0,684 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (57 мкл, 0,466 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~50 мл) и промывали водой (3 x ~50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂, градиентное элюирование 10-50% EtOAc:Гептаны) дала указанное в заголовке соединение 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (90,0%) (30 мг, 0,0591 ммоль, 19%) в виде желтой смолы. LC-MS: m/z : 457 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=0,95$ мин METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC)

Стадия 2: 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид: Фенил иодоний диацетат (PIDA) (49 мг, 0,151 ммоль) и карбонат диаммония (10 мг, 0,105 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (30 мг, 0,0657 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (ранний способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения 6-(3-фторазетидин-1-ил)-3-(4-

фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (100,0%) (12 мг, 0,0246 ммоль, 37%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,9, 4,9$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=9,1, 3,0$ Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 5,52-5,34 (дм, $J=57,8$, Гц, 1H), 4,48 м, 2H), 4,24-4,19 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). m/z : 488,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,65$ мин LCMS способ 6.

Пример 20

Соединение 1432: 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) LiOH, THF, вода, комнатная температура, 40 ч. б) 3-(метилсульфанил)анилин, HATU, DIPEA, DMF, комнатная температура, 40 ч. в) HATU, 3-(метилсульфанил)анилин, DIPEA, DMF, комнатная температура, 16 ч. г) Pd(OAc)₂, DPEphos, K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O, Na₂CO₃, 1,4-диоксан, вода, NMP 70°C, 21 ч. д) PIDA, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура, 16 ч.

Стадия 1: 3-(2-фтор-4-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота : Литий;гидроксид (126 мг, 5,05 ммоль) добавляли к смеси метил-3-(2-фтор-4-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (677 мг, 1,68 ммоль) в THF (11 мл) и воде (1,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 3-(2-фтор-4-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота (617 мг, 1,59 ммоль, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которую использовали как таковую на следующей стадии. LC-MS: m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,61$ METCR1410 Generic 2 мин

Стадия 2: 3-[2,6-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]-5-метил-N-(3-

метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: НАТУ (665 мг, 1,75 ммоль) добавляли к смеси 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (617 мг, 1,59 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (555 мкл, 3,18 ммоль) в DMF (11,5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (235 мкл, 1,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂ градиентное элюирование 10-30% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение

3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (682 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 3H), 7,19-7,04 (м, 2H), 6,94 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,3, 3,1 Гц, 1H), 2,69-2,52 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,15 (д, J=4,6 Гц, 3H). m/z: 510 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,02 мин METCR1410 Generic 2 мин

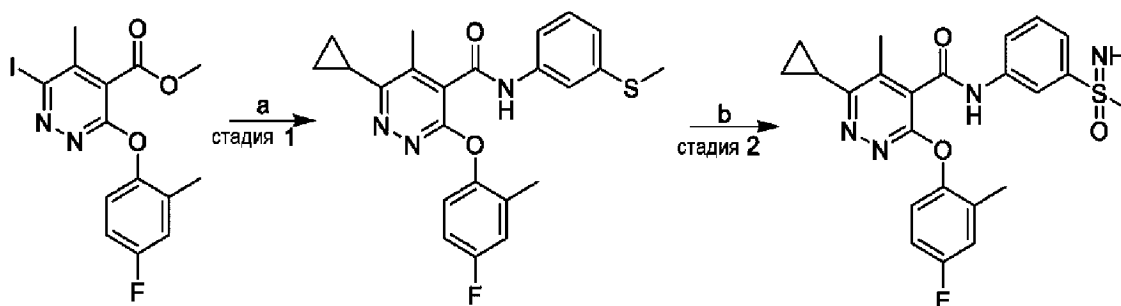
Стадия 3: 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид: Ацетат палладия (4,4 мг, 0,0196 ммоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N₂ раствору 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (50 мг, 0,0982 ммоль), калий гексацианоферрата(II) тригидрата (36 мг, 0,0982 ммоль), карбоната натрия (21 мг, 0,196 ммоль) и [2-(2-дифенилфосфанилфенокси)фенил]-дифенил-фосфана (21 мг, 0,0393 ммоль) в 1,4-диоксане (0,28 мл) и воде (0,28 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч в сосуде под давлением. Реакционная смесь казалась неоднородной, поэтому добавляли NMP (0,25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи (20 ч) при 70°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (3×20 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта (~130 мг). Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂, градиентное элюирование 0-50% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (30 мг, 0,0727 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: m/z: 409 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,99 мин METCR1410 Generic 2 мин

Стадия 4: 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-[3(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид: Фенил иодоний диацетат (PIDA) (54 мг, 0,169 ммоль) и карбонат диаммония (10 мг, 0,110 ммоль) добавляли к раствору 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (30 мг, 0,0734 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с

получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение с % чистоты ниже требуемого, поэтому продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (ранний способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме путем сушки вымораживанием в течение ночи, с получением указанного в заголовке соединения 6-циано-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (6,1 мг, 0,0137 ммоль, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,67 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,9, 4,9$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 7,06-6,97 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). LC-MS: m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,83$ мин MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 21

Соединение 1433: 6-Циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Циклопропил SnBu_3 , толуол, 70°C , 16 ч. б) PIDA, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH, комнатная температура, 4 дня.

Стадия 1: 6-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид: Палладий - трифенилфосфан (1:4) (18 мг, 0,0159 ммоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N_2 раствору 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (81 мг, 0,159 ммоль) и трибутил(циклопропил)станнана в безводном толуоле (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в сосуде под давлением. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO_2 , градиентное элюирование 0-30% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение 6-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (66,0%) (98 мг, 0,153 ммоль, 96%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,00$ мин METCR1410 Generic 2 мин

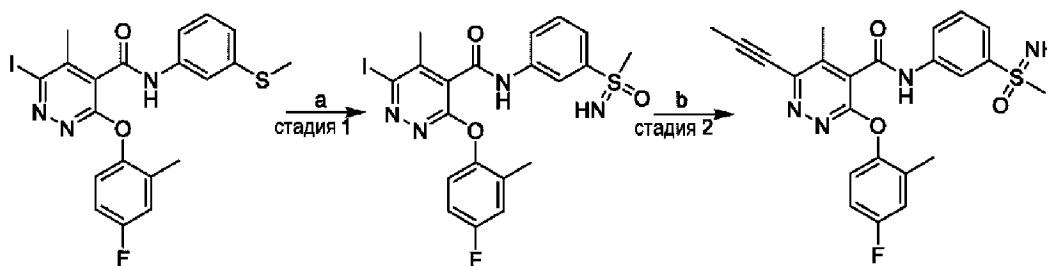
Стадия 2: 6-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид : Фенил иодоний диацетат (PIDA) (226 мг, 0,703 ммоль) и карбонат диаммония (43 мг, 0,458 ммоль) добавляли к

раствору 6-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (66%, 98 мг, 0,153 ммоль) в метаноле (2,2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии Biotage Isolera SiO₂, градиентное элюирование (0-100% EtOAc:Гептаны). Чистота продукта была ниже требуемой, поэтому продукт очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (ранний способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме путем сушки вымораживанием в течение ночи, с получением указанного в заголовке соединения

6-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (100,0%) (22 мг, 0,0477 ммоль, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,87-7,78 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,24 (р, J=6,6 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 4H). LC-MS: m/z 455 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,63 мин MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 22

Соединение 1434: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(проп-1-ин-1-ил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) PIDA, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура, 5 ч. б) проп-1-ин (1 М в THF), PdCl₂(dppf), CuI, THF 70°C

Стадия 1: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид: Фенил иодоний диацетат (PIDA) (780 мг, 2,42 ммоль) и карбонат диаммония (158 мг, 1,68 ммоль) добавляли к раствору

3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (536 мг, 1,05 ммоль) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, градиентное элюирование 10-100% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединения

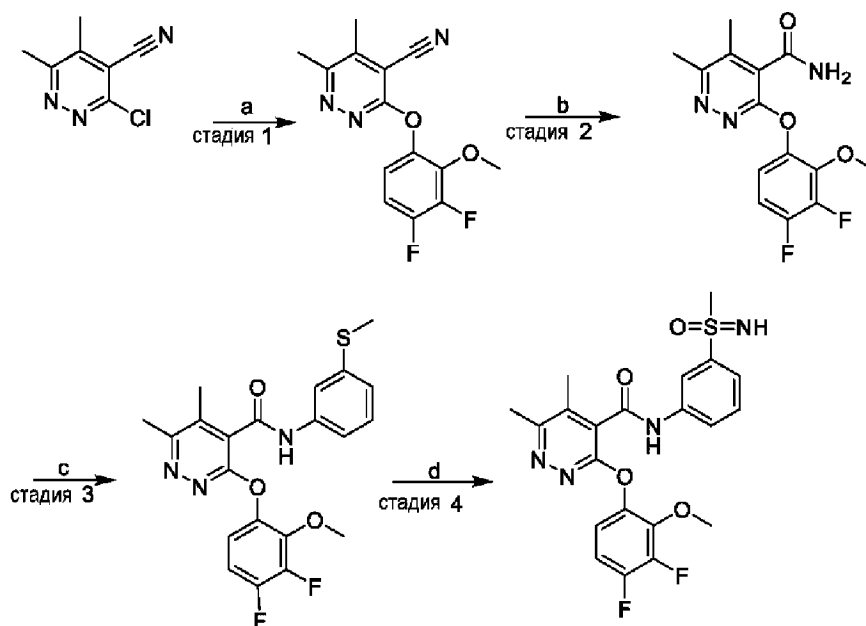
3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (89,0%) (520 мг, 0,856 ммоль, 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS: m/z 541 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,75

МЕТСR1410 Generic 2 мин

Стадия 2: 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(проп-1-ин-1-ил)пиридазин-4-карбоксамид: Раствор 1 М проп-1-ина (1 М в THF) (925 мкл, 0,925 ммоль) добавляли к перемешиваемой, дегазированной N₂ смеси 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамида (50 мг, 0,0925 ммоль), иодида меди(1+) (21 мг, 0,111 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен - дихлорпалладия (1:1) (6,8 мг, 9,25 мкмоль) в THF-безводный (0,5 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч в сосуде под давлением. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂, градиентное элюирование 0-30% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение, чистота которого была ниже требуемой спецификации, поэтому продукт очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (стандартный способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-проп-1-инил-пиридазин-4-карбоксамид (100,0%) (15 мг, 0,0340 ммоль, 37%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,02-6,94 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). LC-MS: m/z 453,3 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,78 МЕТ-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH).

Пример 23

Соединение 1435: 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-5,6-диметил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 3-хлор-5,6-диметилпиридазин-4-карбонитрил, K₂CO₃, MeCN, 70°C, 18 ч б) дигидроксид бария, H₂O, 80°C, 17 ч с) 1-бром-3-

(метилсульфанил)бензол, карбонат дицезия, Pd₂(dba)₃, XantPhos, 1-4-Диоксан, 100°C, 4 ч
d) PIDA, карбонат диамония, MeOH, комнатная температура, 17 ч

Стадия 1: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбонитрил

Смесь 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (1,00 г, 6,25 ммоль), 3-хлор-5,6-диметилпиридазин-4-карбонитрила (1,00 г, 5,97 ммоль) и дикалий;карбоната (1,25 г, 9,04 ммоль) в ацетонитриле (8,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали EtOAc (2 x) и фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, органические слои отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенное вещество очищали с использованием флэш системы очистки Biotage Isolena 4 (Sfar Duo 50g, 0-45% EtOAc в гептанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме до желаемого продукта 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбонитрил (97,0%) (1,70 г, 5,66 ммоль, 95%) в виде не совсем белого порошка.

Стадия 2: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамид:

3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбонитрил (97%, 200 мг, 0,666 ммоль) растворяли в воде (6 мл) и добавляли дигидрооксид бария (560 мг, 3,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Раствор нейтрализовали до pH 7 с помощью 2M хлористоводородной кислоты (водн.) и осадок отфильтровали и промывали водой (x 3) и EtOAc (x 2). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением желаемого продукта 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамида (98,0%) (200 мг, 0,634 ммоль, 95%) в виде белого порошка.

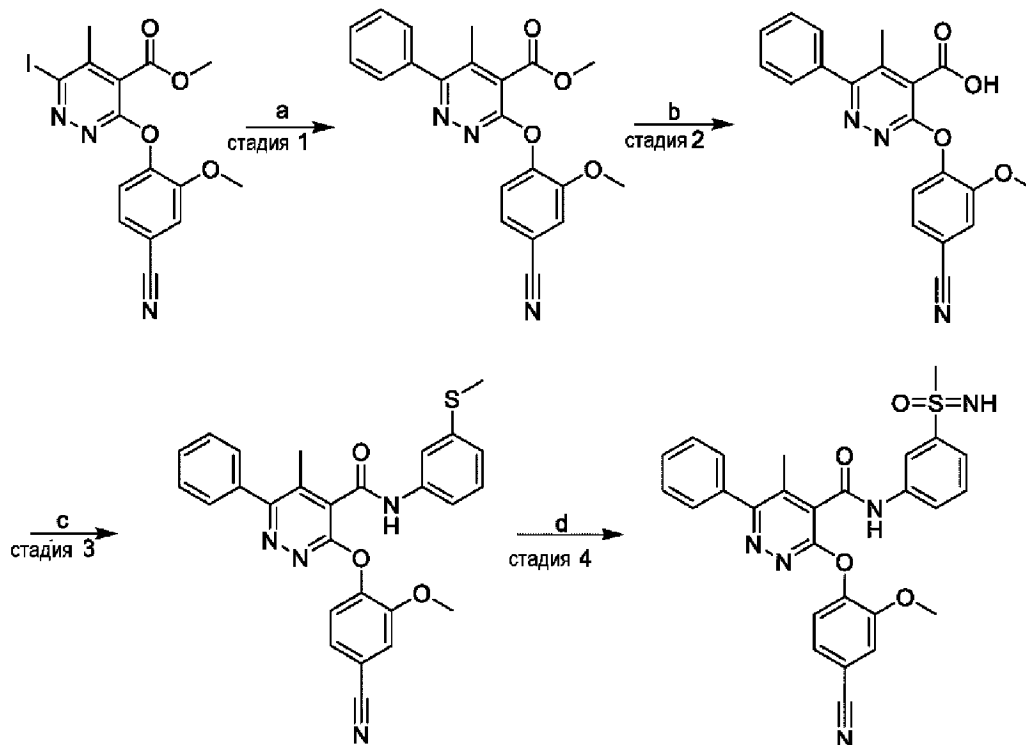
Стадия 3: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид: К дегазированному раствору 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамида (180 мг, 0,582 ммоль), 1-бром-3-(метилсульфанил)бензола (142 мг, 0,699 ммоль) и карбоната дицезия (567 мг, 1,74 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он - палладий (3:2) (27 мг, 0,0295 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (34 мг, 0,0588 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение еще 5 минут. Затем сосуд закупоривали, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем разбавляли DCM и фильтровали через фазовый сепаратор. Фильтрат затем промывали водн. насыщ. раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным соевым раствором. Органический экстракт затем сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Sfar Duo 10 г, элюирование 0-100% EtOAc в гептанах). Фракции, содержащие продукт (F41-54), объединяли с получением желаемого продукта, 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (109 мг,

0,174 ммоль, 30%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-5,6-диметил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид: карбонат диаммония (26 мг, 0,276 ммоль) и бис(ацетилокси)(фенил)-лямбда~3~-иодан (PIDA) (130 мг, 0,404 ммоль) добавляли к раствору 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (69%, 109 мг, 0,174 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (способ кислотного раннего элюирования). Объединение фракций, содержащих продукт, выпаривание в вакууме и сушка вымораживанием в течение ночи давало указанное в заголовке соединение, 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5,6-диметил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (41 мг, 51%) в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,81-3,76 (м, 3H), 3,08-3,04 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). m/z : 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,46 LCMS способ 6.

Пример 24

Соединение 1436: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-фенилпиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{PhB}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , 1,4-диоксан, вода, 90°C , 1 ч. б) LiOH , THF, вода, комнатная температура, 2 дня. с) NATU, 3-(метилсульфанил)анилин, DIPEA, DMF, комнатная температура, 2 ч. d) PIDA, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH, комнатная

температура 16 ч,

Стадия 1: метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоксилат: 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен - дихлорпалладий (1:1) (17 мг, 0,0235 ммоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N₂ раствору метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (100 мг, 0,235 ммоль), фенилбороновой кислоты (43 мг, 0,353 ммоль) и, 2 М карбоната динатрия (0,35 мл, 0,706 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч в сосуде под давлением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (3×20 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂, градиентное элюирование 10-100% EtOAc:Гептаны) с получением указанного в заголовке соединения метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоксилат (85 мг, 0,226 ммоль, 96%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC-MS: m/z: 376 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,92 METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоновая кислота: . Гидроксид лития (20 мг, 0,835 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоксилата (85 мг, 0,226 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,25 мл) Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К реакционной смеси добавляли 1М HCl водн. до pH ~2 и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоновая кислота (83,0%) (64 мг, 0,147 ммоль, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества, которую использовали как таковую на следующей стадии. С предполагаемым молярным выходом 100%. LC-MS: m/z 362 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,65 METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

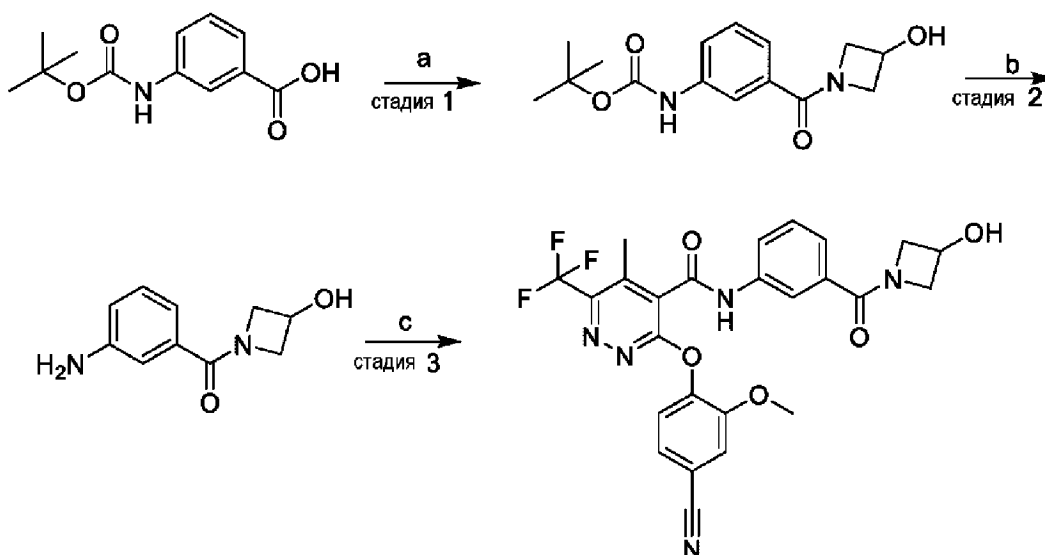
Стадия 3: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-фенил-пиридазин-4-карбоксамид: NATU (74 мг, 0,195 ммоль) добавляли к смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-фенил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (64 мг, 0,177 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (68 мкл, 0,390 ммоль) в DMF (1,1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (33 мкл, 0,266 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~50 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage Isolera, SiO₂ градиентное элюирование 10-80% EtOAc:Гептаны) давала указанное в заголовке соединение 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-

5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-фенил-пиридазин-4-карбоксамид (76,0%) (79 мг, 0,124 ммоль, 70%) в виде желтой смолы. LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=1,03$ METCR1704 (2 минуты градиентный метод uPLC для IPC).

Стадия 4: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-фенилпиридазин-4-карбоксамид: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-фенил-пиридазин-4-карбоксамид, фенил иодоний диацетат (PIDA) (121 мг, 0,377 ммоль) и карбонат диамония (25 мг, 0,262 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-фенил-пиридазин-4-карбоксамид (79 мг, 0,164 ммоль) в метаноле (2,5 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (ранний способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-фенил-пиридазин-4-карбоксамид (17 мг, 0,0327 ммоль, 20%) в виде не совсем белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 6H), 7,48-7,39 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). LC-MS: m/z 514 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=2,78$ мин MET-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH).

Пример 25

Соединение 1437: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 3-гидроксиазетидин гидрохлорид, HATU, DIPEA, DCM, комнатная температура, 18 ч б) TFA, DCM, комнатная температура, 66 ч в) 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота, HATU, DIPEA, DMF, комнатная температура, 16 ч

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]карбамат: К смеси 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бензойной кислоты (200 мг, 0,843 ммоль), HATU (385 мг, 1,01 ммоль) и DIPEA (442 мкл, 2,53 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 3-гидроксиазетидин.HCl (111 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем распределяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 25 г Sfar Duo, lambda-all collect) с использованием EtOAc/гептан 0-100% с последующим градиентом MeOH/EtOAc 0-20% с получением *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]карбамата (68,0%) (312 мг, 0,726 ммоль, 86%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 5,74 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,39 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 1,48 (с, 9H). m/z: 293,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,66 LCMS способ M2.

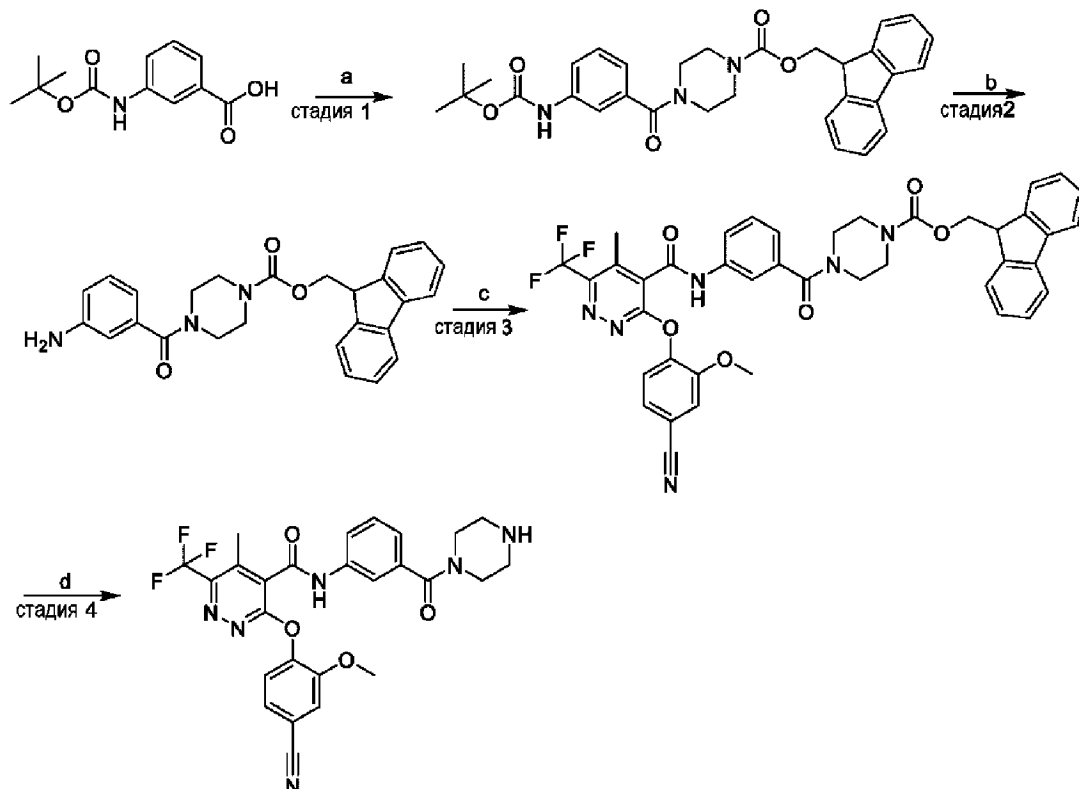
Стадия 2: (3-аминофенил)-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон: К раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]карбамата (68%, 312 мг, 0,726 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,1 мл, 14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток трижды выпаривали совместно с DCM-гептаном (1:1). Неочищенный продукт растворяли в MeOH (~1 мл) и загружали в предварительно смоченный картридж SCX-2 (5 г, 25 мл). После промывки MeOH продукт элюировали ~2,5M NH₃ в MeOH. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-аминофенил)-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (80,0%) (138 мг, 0,574 ммоль, 79%) в виде бледно-желтой непрозрачной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,05 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,79 (м, 1H), 6,69 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J=8,0, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 5,71 (ушир.с, 1H), 5,23 (ушир.с, 2H), 4,51-4,42 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H). m/z: 193,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,23 LCMS способ M2.

Стадия 3: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (93%, 50 мг, 0,132 ммоль), HATU (60 мг, 0,158 ммоль) и DIPEA (46 мкл, 0,263 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли (3-аминофенил)-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон (80%, 38 мг, 0,158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли DMSO-MeCN-водой (3:2:1, 1 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Способ получения 4). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(3-

гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (32 мг, 0,0595 ммоль, 45%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 8,00 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,56 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,40 (дт, $J=7,8, 1,3$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,57-4,39 (м, 2H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 4H), 2,52-2,51 (м, 3H). m/z : 528,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,71 LCMS способ М4.

Пример 26

Соединение 1438: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) Fmoc-пиперазин гидрохлорид, НАТУ, DIPEA, DCM, комнатная температура, 66 ч б) 4М HCl в диоксане, комнатная температура, 4 ч с) 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота, НАТУ, DIPEA, DMF, комнатная температура, 16 ч д) пиперидин, MeCN, комнатная температура, 16 ч

Стадия 1: 9H-флуорен-9-илметил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)бензоил]пиперазин-1-карбоксилат: К смеси 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензойной кислоты (500 мг, 2,11 ммоль), НАТУ (962 мг, 2,53 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 6,32 ммоль) в DCM (7,5 мл) добавляли Fmoc-пиперазин гидрохлорид (872 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 ч, затем распределяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток

очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 25 g Sfar Duo, lambda-all collect) с использованием градиента 0-75% EtOAc/гептан. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 9H-флуорен-9-илметил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)бензоил]пиперазин-1-карбоксилата (90,0%) (1,19 г, 2,03 ммоль, 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,50 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,63 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,38-7,27 (м, 3H), 7,01-6,91 (м, 1H), 4,40 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,63-3,45 (м, 3H), 3,30-3,14 (м, 3H), 2,77-2,55 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,51-1,45 (м, 9H). LC-MS: m/z 550,3 [M+Na] $^+$, (ESI+), RT=1,08 LCMS способ M2.

Стадия 2: 9H-флуорен-9-илметил 4-(3-аминобензоил)пиперазин-1-карбоксилат: 9H-флуорен-9-илметил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)бензоил]пиперазин-1-карбоксилат (1,19 г, 2,26 ммоль) растворяли в 4M HCl в диоксане (25 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Растворитель выпаривали совместно с DCM-гептаном (1:1) с получением 9H-флуорен-9-илметил 4-(3-аминобензоил)пиперазин-1-карбоксилат гидрохлорида (85,0%) (1,23 г, 2,25 ммоль, 100%) в виде розового твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,49 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 3H), 7,30-7,24 (м, 2H), 4,39 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 4H), 3,35-3,11 (м, 4H). LC-MS: m/z 428,3 [M+H] $^+$, (ESI+), комнатная температура=0,88 LCMS способ M2.

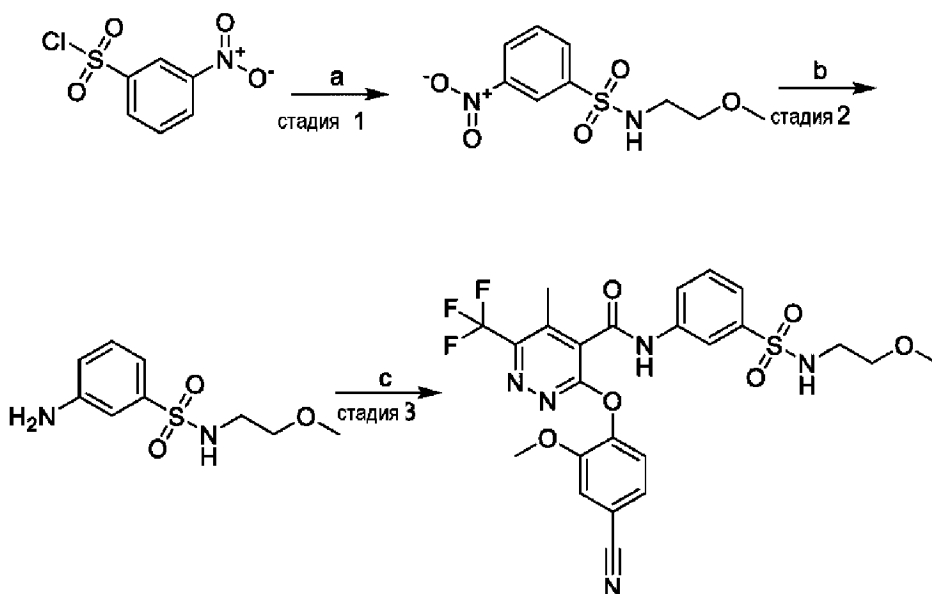
Стадия 3: 9H-флуорен-9-илметил 4-[3-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]бензоил]пиперазин-1-карбоксилат: К смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (93%, 100 мг, 0,263 ммоль), NATU (120 мг, 0,316 ммоль) и DIPEA (138 мкл, 0,790 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 9H-флуорен-9-илметил 4-(3-аминобензоил)пиперазин-1-карбоксилат;гидрохлорид (85%, 172 мг, 0,316 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), затем 5% водн. раствором LiCl (2×10 мл), сушили над MgSO $_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 10 g Sfar Duo, lambda-all collect) с использованием градиента EtOAc/гептан 0-100%. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 9H-флуорен-9-илметил-4-[3-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]бензоил]пиперазин-1-карбоксилата (88,0%) (184 мг, 0,212 ммоль, 81%) в виде желтого стекловидного вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) δ 8,89 (с, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,54-4,50 (м, 2H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,57-3,27 (м, 8H), 2,60-2,55 (м, 3H). LC-MS: m/z 785,1 [M+Na] $^+$, (ESI+), RT=1,11 LCMS способ M2.

Стадия 4: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(пиперазин-1-

карбонил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: Раствор 9Н-флуорен-9-илметил-4-[3-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]бензоил]пиперазин-1-карбоксилата (184 мг, 0,241 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) обрабатывали пиперидином (95 мкл, 0,965 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (Способ получения 3). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(пиперазин-1-карбонил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (60 мг, 0,111 ммоль, 46%) в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 7,76 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=8,2, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,58-3,47 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,80-2,57 (м, 4H), 2,53-2,51 (м, 3H). Пиперазин NH не наблюдался. LC-MS: m/z 541,2 [M+H] $^+$, (ESI $^+$), RT=2,69 LCMS способ М6.

Пример 27

Соединение 1439: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(2-метоксиэтилсульфамоил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 2-метоксиэтанамин, TEA, DCM, комнатная температура, 17 ч б) железо, хлорид аммония, EtOH, 90°C, 22 ч с) 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота, EDC-HCl, пиридин, комнатная температура, 4 ч

Стадия 1: N-(2-метоксиэтил)-3-нитро-бензолсульфонамид: К смеси 2-метоксиэтанамин (94 мкл, 1,09 ммоль) и триэтиламина (0,25 мл, 1,79 ммоль) в DCM (4,5 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (200 мг, 0,902 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь затем

выливали в водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали DCM (2 х). Объединенные органические фазы фильтровали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, N-(2-метоксиэтил)-3-нитробензолсульфонамид (99,0%) (216 мг, 0,822 ммоль, 91%) в виде коричневого масла.

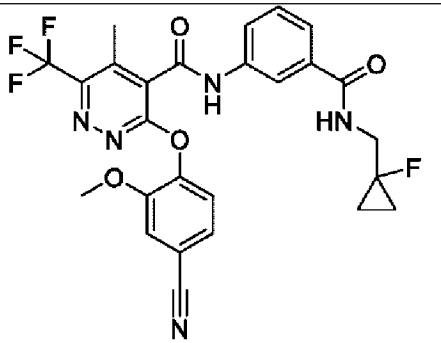
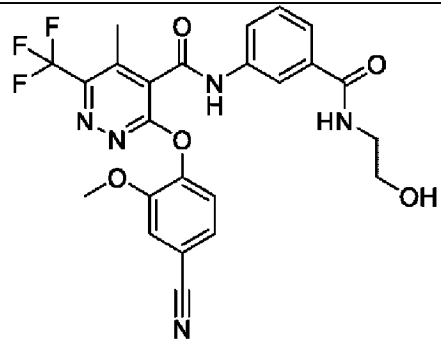
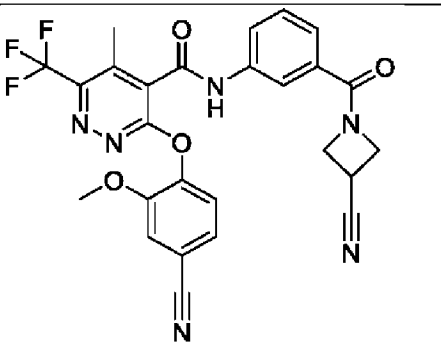
Стадия 2: 3-амино-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамид: К раствору 3-амино-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамида (92,0%) (166 мг, 0,663 ммоль, 81%) в этаноле (6 мл) добавляли железо (459 мг, 8,22 ммоль) и хлорид аммония (440 мг, 8,23 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь затем перемешивали при 90°C в течение 22 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали метанол (2×20 мл) и выпаривали при пониженном давлении, получая неочищенное вещество. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-амино-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамида (92,0%) (166 мг, 0,663 ммоль, 81%) в виде не совсем белого порошка.

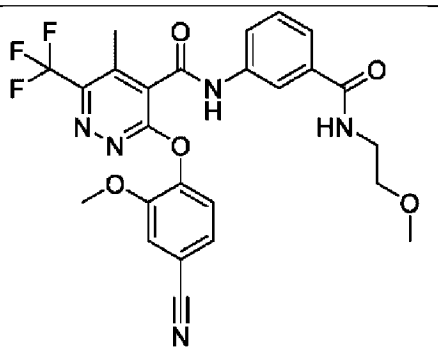
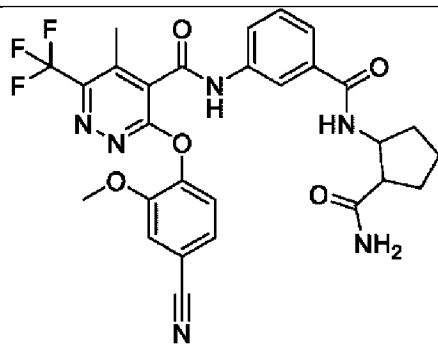
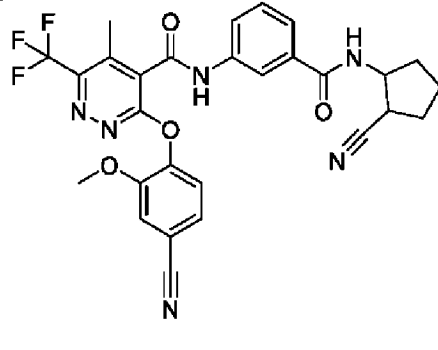
Стадия 3: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(2-метоксиэтилсульфамоил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К раствору 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (93%, 50 мг, 0,132 ммоль) и N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорида (1:1) (51 мг, 0,266 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамид (92%, 66 мг, 0,264 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли (выпаривали совместно с MeCN) и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Кислотный способ раннего элюирования). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, выпаривали и лиофилизировали в течение ночи с получением желаемого продукта, 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(2-метоксиэтилсульфамоил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (21 мг, 0,0368 ммоль, 28%), в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,56 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,32-3,28 (м, 2H, перекрывается с пиком H_2O), 3,15 (с, 3H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,53-2,51 (м, 3H, перекрывается с пиком DMSO). m/z : 566,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,25$ LCMS способ 4.

Соединения 1440-1445, перечисленные в таблице 11, получали способом, аналогичным описанному для соединения 1439, с использованием соответствующих кислот и замещенных анилинов.

Таблица 11

Соединение	Структура	Аналитические данные
------------	-----------	----------------------

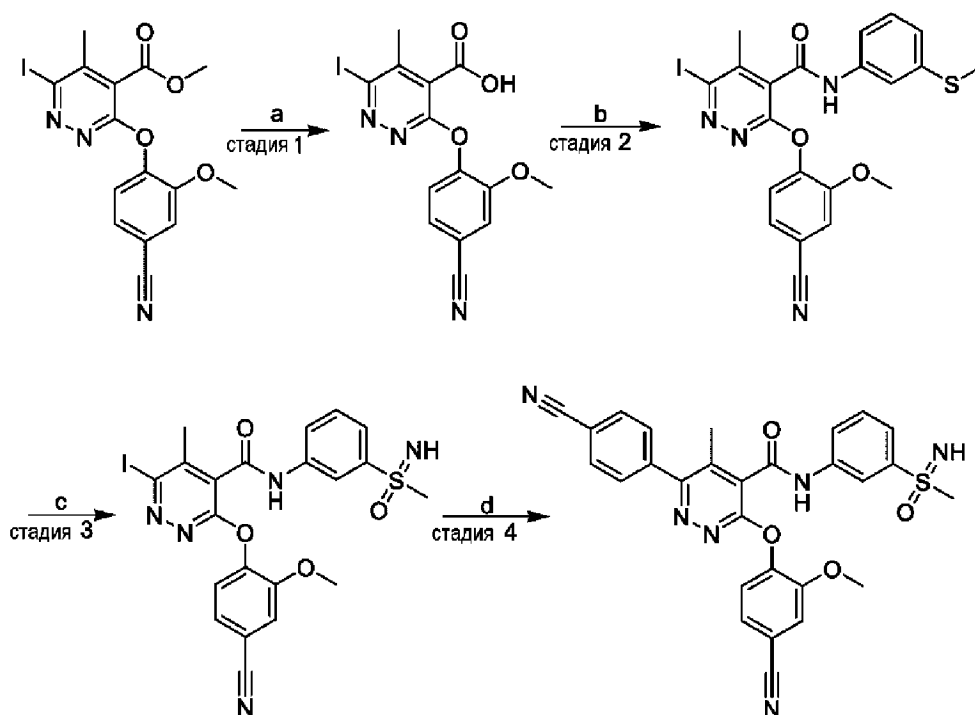
1440	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- N-[3-[(1- фторциклопропил)метилкарбам оил]фенил]-5-метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,87 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,70 (дд, J=21,0, 5,9 Гц, 2H), 2,54-2,50 (м, 3H, перекрывается с пиком DMSO), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,85-0,77 (м, 2H). LC-MS: m/z 561,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI+), RT=3,64 LCMS способ 6
1441	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- N-[3-(2- гидроксиэтилкарбамоил)фенил] -5-метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,36 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,65 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,92 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,72 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H). LC-MS: m/z: 516,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,03 LCMS способ 6
1442	 <p>N-[3-(3-цианоазетидин-1- карбонил)фенил]-3-(4-циано-2- метокси-фенокси)-5-метил-6-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,02 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,42 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 4,60-4,46 (м, 2H), 4,39-4,28 (м, 1H), 4,24-4,13 (м, 1H), 3,85 (п, J=7,7 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,52 (д, J=1,4 Гц, 3H). LC-MS: m/z 537,1

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	$[M+H]^+$, (ESI+), RT=3,06 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)
1443	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(2-метоксиэтилкарбамоил)фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,10 (с, 1H), 8,57 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,14 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,47-3,40 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 2,52-2,51 (м, 3H). LC-MS: m/z 530,0 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=3,12 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)
1444	 <p>N-[3-[(2-карбамоилциклопентил)карбамоил]фенил]-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,04 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 4,43 (п, J=6,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,86 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 2,53-2,51 (м, 3H), 1,95-1,75 (м, 5H), 1,57-1,46 (м, 1H). LC-MS: m/z 583,5 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=3,06 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)
1445	 <p>N-[3-[(2-циано-1-карбамоилциклопентил)карбамоил]фенил]-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 8,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,15 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 (ддд, J=8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 4,49 (п, J=7,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,00 (кв, J=8,3

	цианоциклопентил)карбамоил] фенил]-3-(4-циано-2-метокси- фенокси)-5-метил-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксаимид	Гц, 1H), 2,52 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,19- 2,10 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,89- 1,80 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,68- 1,57 (м, 1H). LC-MS: m/z 565,5 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,44 MET-uPLC- АВ-101 (7 мин, низкий pH)
--	--	---

Пример 28

Соединение 1446: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксаимид



Реагенты и условия: а) LiOH, THF/H₂O комнатная температура; б) 3-(метилсульфанил)анилин, NATU, DIEA, DMF, комнатная температура; в) Фенил йодоний диацетат, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура; д) 4-цианофенил)бороновая кислота, Pd(dppf)Cl₂.DCM, 2M Na₂CO₃, диоксан, 80°C.

Стадия 1: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота:

Гидроксид лития (37 мг, 1,55 ммоль) добавляли в раствор метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (200 мг, 0,470 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,6 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 д. 1M HCl водн. добавляли в реакцию смесь до pH ~2 и реакцию смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота (91,0%) (193 мг, 0,428 ммоль, 91%), которую

использовали как таковую на следующей стадии. С предполагаемым молярным выходом 100%. LC-MS: m/z 412 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,55 мин LCMS способ 1.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид: N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (НАТУ) (196 мг, 0,516 ммоль) добавляли к смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (193 мг, 0,469 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (180 мкл, 1,03 ммоль) в DMF (3 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (87 мкл, 0,704 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~50 мл) и промывали водой (3 x ~50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂ градиентное элюирование 10-50% EtOAc:Гептаны) давала 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (80,0%) (239 мг, 0,359 ммоль, 77%) в виде желтой смолы. LC-MS: m/z 533 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=1,01 мин LCMS способ 1.

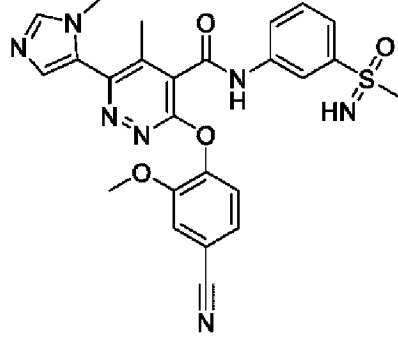
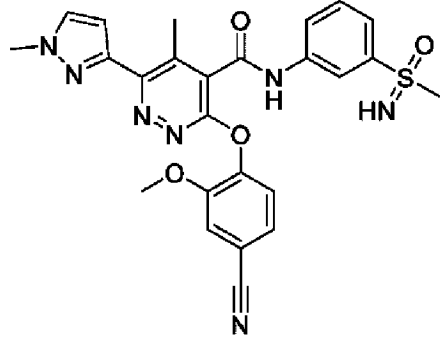
Стадия 3: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид: Фенил иодоний диацетат (PIDA) (1044 мг, 3,24 ммоль) и карбонат диаммония (212 мг, 2,25 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (750 мг, 1,41 ммоль) в метаноле (22 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью FCC (Biotage Isolera SiO₂, градиентное элюирование 10-100% EtOAc:гептан) 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (83,0%) (773 мг, 1,14 ммоль, 81%). LC-MS: m/z 564 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,71 мин LCMS способ 1.

Стадия 4: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид: 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен - дихлорпалладий (1:1) (5,8 мг, 7,99 мкмоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N₂ раствору 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (45 мг, 0,0799 ммоль), 4-цианофенил)бороновой кислоты (23 мг, 0,160 ммоль) и 2 М карбоната динатрия (2М водн.) (120 мкл, 0,240 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в сосуде под давлением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~3 мл) и промывали водой (~2 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с высоким pH (ранний

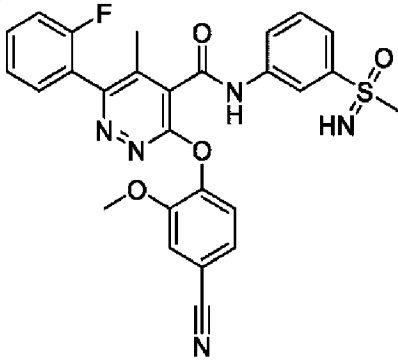
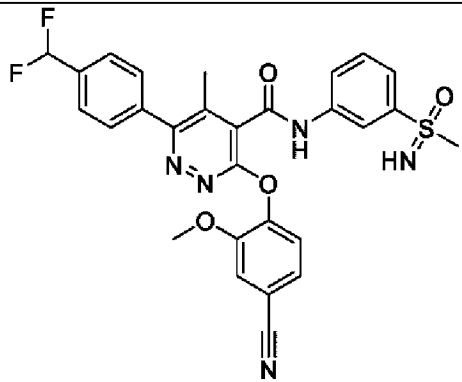
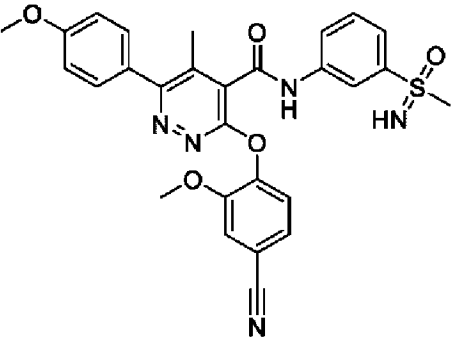
способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме путем сушки вымораживанием, с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамида (99,0%) (12 мг, 0,0224 ммоль, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). LC-MS: m/z 539,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,60 LCMS способ 7.

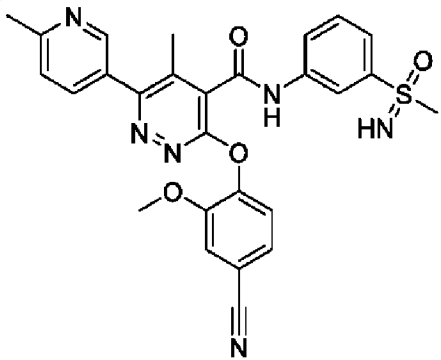
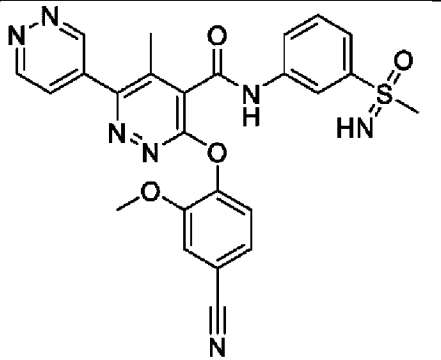
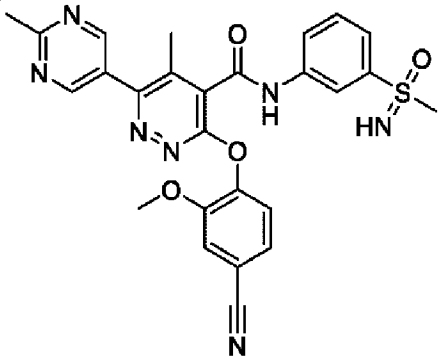
Соединения 1447-1457, перечисленные в таблице 12, получали способом, аналогичным описанному для стадии 4 примера 28, с использованием взаимодействия 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамида с соответствующими боронатами или бороновыми кислотами.

Таблица 12

Соединение	Структура	Аналитические данные
1447	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(3-метилимидазол-4-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,90-7,78 (м, 2H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,50 (с, 3H) 2 обмениваемых H не видны. LC-MS: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,01 LCMS способ 6
1448	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,24 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,63 (с, 3H). LC-MS: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+),

	(метилсульфонимидоил)фенил]п иридазин-4-карбоксамид	RT=2,24 LCMS способ 6
1449	<p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- 5-метил-N-[3- (метилсульфонимидоил)фенил]- 6-(2-метилтиазол-5- ил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,59 (с, 3H). LC-MS: m/z 535,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,40 LCMS способ 6
1450	<p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- 5-метил-N-[3- (метилсульфонимидоил)фенил]- 6-(п-толил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,83 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). 2 обмениваемых H не видны. LC-MS: m/z: 528,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,93 LCMS способ 6
1451	<p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- 6-(3-цианофенил)-5-метил-N-[3- (метилсульфонимидоил)фенил]п</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). LC-MS: m/z 539

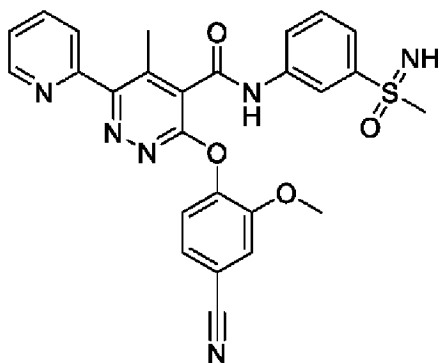
	иридазин-4-карбоксамид	[M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,58 LCMS способ 6
1452	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2-фторфенил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидаоил)фенил]п иридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,40 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,47-7,36 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,23 (д, J=1,2 Гц, 3H). LC-MS: m/z 532 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,73 LCMS способ 6
1453	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидаоил)фенил]п иридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 6,88 (т, J=56,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). LC-MS: m/z 564,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,84 LCMS способ 4
1454	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-N-[3-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54-7,38 (м, 5H), 7,12-7,06 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). LC-MS: m/z 544,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,68 LCMS способ 4

	(метилсульфонимидоил)фенил]п иридазин-4-карбоксамид	
1455	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- 5-метил-6-(6-метил-3-пиридил)- N-[3- (метилсульфонимидоил)фенил]п иридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,47-7,37 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,44 (с, 3H). LC-MS: m/z 529,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,35 LCMS способ 6
1456	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)- 5-метил-N-[3- (метилсульфонимидоил)фенил]- 6-пиридазин-4-ил-пиридазин-4- карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 9,49 (дд, J=2,3, 1,2 Гц, 1H), 9,39 (дд, J=5,3, 1,2 Гц, 1H), 8,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=5,3, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=8,1, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=7,9, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). LC-MS: m/z 516,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,94 LCMS способ 6
1457	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,95 (с, 2H), 8,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,49 (с, 3H). LC-MS: m/z 530,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,16 LCMS способ 6

	5-метил-6-(2-метилпиридин-5-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид	
--	---	--

Пример 29

Соединение 1458: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(пиридин-2-ил)пиридазин-4-карбоксамид

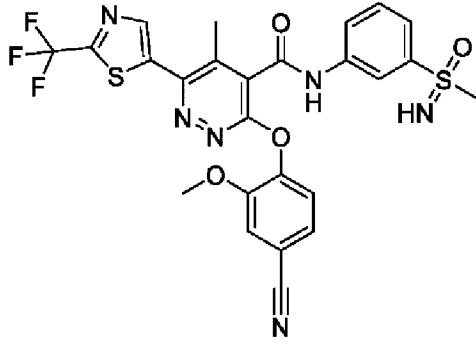
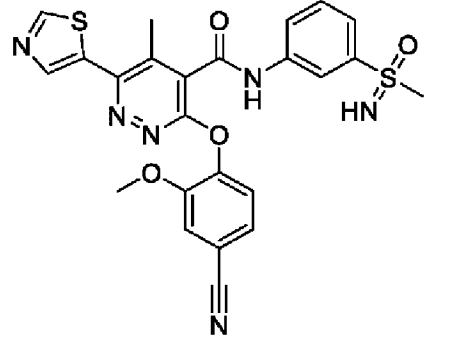
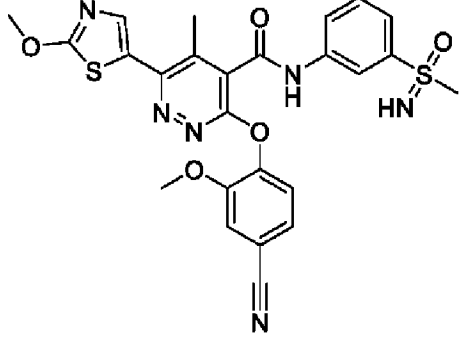


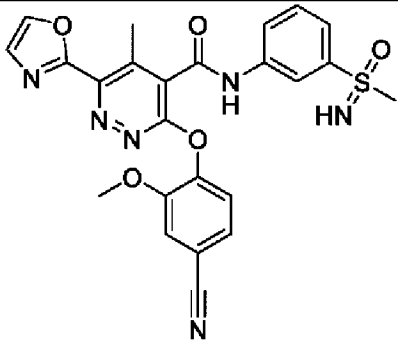
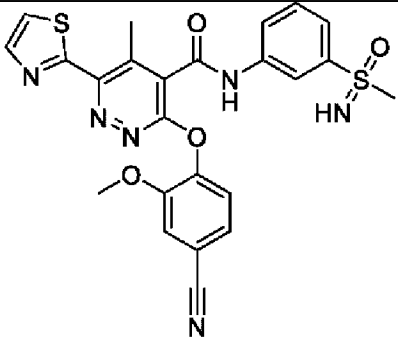
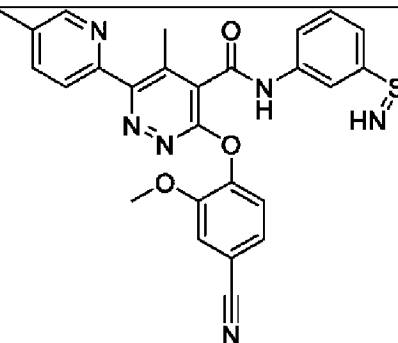
2-(трибутилстаннанил)пиридин (82 мг, 0,224 ммоль) добавляли к смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (63 мг, 0,112 ммоль) и CuI (2,1 мг, 0,0112 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли палладий - трифенилфосфан (1:4) (13 мг, 0,0112 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~3 мл) и промывали 1М водн. KF, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и фильтровали через слой целита. Слои разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с низким pH (ранний способ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме путем сушки вымораживанием. Неочищенный продукт разбавляли в CH₃CN (3 мл) и МР-ТМТ (200 мг, 0,132 ммоль, 0,66 ммоль/г) и перемешивали при комнатной температуре в течение ~16 ч. Продукт разбавляли в 1:1 ACN:H₂O (~3 мл) и концентрировали досуха путем сушки вымораживанием в течение ночи с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(2-пиридил)пиридазин-4-карбоксамид (98,0%) (21 мг, 0,0404 ммоль, 36%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,79-8,65 (м, 1H), 8,47 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,06-8,01 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

Соединения 1459-1464, перечисленные в таблице 13, получали способом, аналогичным описанному для примера 29, с использованием соответствующих

замещенных R-SnBu₃ и 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид

Таблица 13

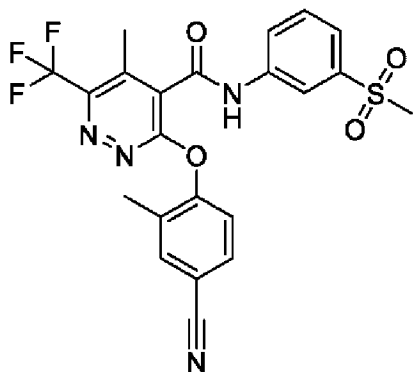
Соединение	Структура	Аналитические данные
1459	 <p data-bbox="438 719 916 981">3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="938 353 1431 770">¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56-8,41 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,70 (с, 3H). LC-MS: m/z 589,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,06 LCMS способ 4</p>
1460	 <p data-bbox="438 1366 916 1628">3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-тиазол-5-ил-пиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="938 1001 1431 1417">¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,16 (с, 1H), 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,67 (с, 3H). LC-MS: m/z 521,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,31 LCMS способ 6</p>
1461	 <p data-bbox="438 2013 916 2051">3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-</p>	<p data-bbox="938 1648 1431 2065">¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,59 (с, 3H). Соль бис-</p>

	(2-метокситиазол-5-ил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксаимид; муравьиная кислота	муравьиной кислоты. LC-MS: LC-MS: m/z 551,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,72 LCMS способ 6
1462	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-оксазол-2-ил-пиридазин-4-карбоксаимид; муравьиная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (с, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,79 (с, 3H). ТРИС-ФОРМИАТНАЯ СОЛЬ. LC-MS: m/z 505,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,23 LCMS способ 6
1463	 <p>3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-тиазол-2-ил-пиридазин-4-карбоксаимид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,89 (с, 3H). LC-MS: m/z 521,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,65 LCMS способ 6
1464		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

	3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(5-метил-2-пиридил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид	LC-MS: m/z 529,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,39 LCMS способ 4
--	---	---

Пример 30

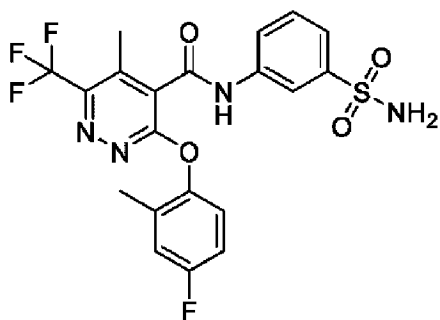
Соединение 1465: 3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42 (ушир.с, 1H), 8,39-8,33 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,56-2,53 (м, 3H), 2,17 (с, 3H). m/z: 491,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,28 LCMS способ 4.

Пример 31

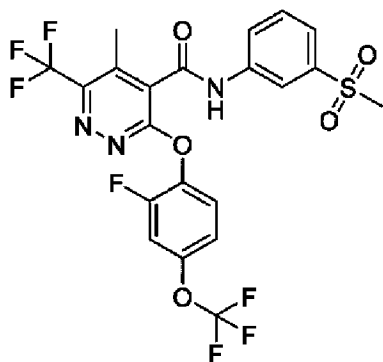
Соединение 1466: 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-метил-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 7,77 (дт, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 2,53-2,51 (м, 3H), 2,12 (с, 3H). m/z: 485. 0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,97 LCMS способ 5.

Пример 32

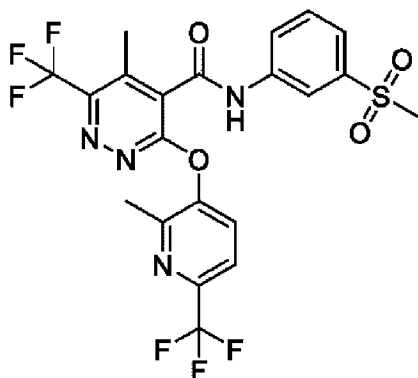
Соединение 1467: 3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-N-(3-метансульфонилфенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,98 (ддд, $J=8,1, 2,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,79 (ддд, $J=7,8, 1,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=10,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,62-2,58 (м, 3H). 1 протон (NH) не наблюдался. m/z : 554,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,78$ LCMS способ 4.

Пример 33

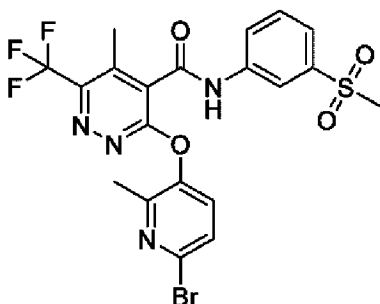
Соединение 1468: N-(3-метансульфонилфенил)-5-метил-3-[[2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97 (ддд, $J=8,2, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,69 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,62 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,47 (с, 3H). m/z : 535,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,62$ LCMS способ 4.

Пример 34

Соединение 1469: 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-N-(3-метансульфонилфенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

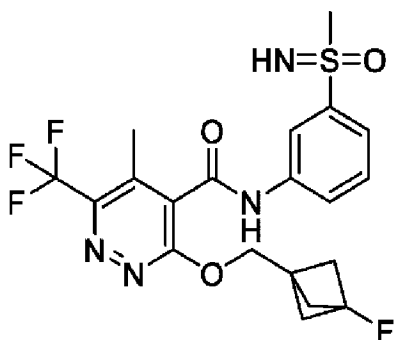


^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,1, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 (ддд, $J=7,8, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,56-7,51 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,60 (кв,

$J=1,5$ Гц, 3H), 2,37 (с, 3H). m/z : 545,3, 547,3 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,44$ LCMS способ 4.

Пример 35

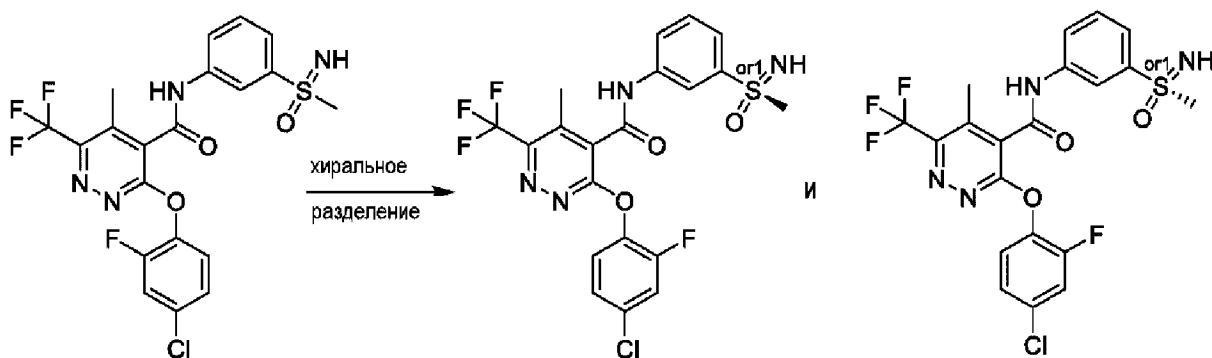
Соединение 1470: 3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (ддд, $J=8,1, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,85 (ддд, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,52-2,49 (м, 3H), 2,02 (д, $J=2,5$ Гц, 7H). m/z : 473,4 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=2,94$ LCMS способ 4

Пример 36

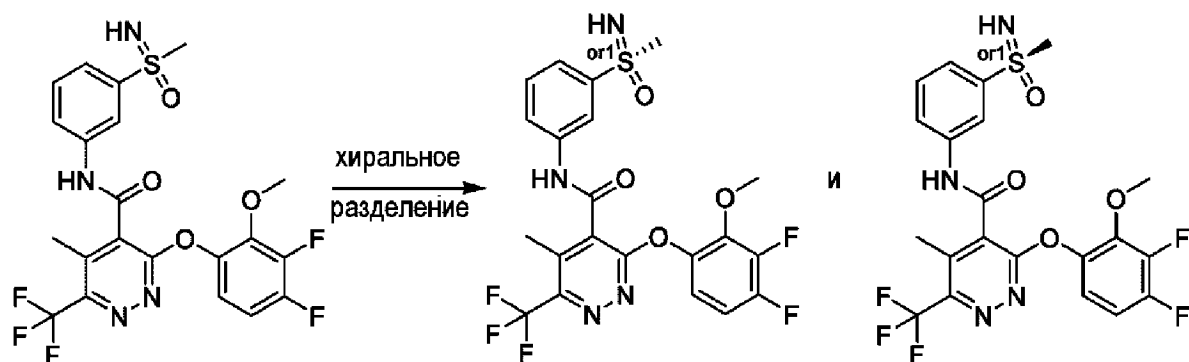
Соединения: 1471 и 1472



Рацемическую смесь 3-(4-хлор-2-фтор-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения. Подвижная фаза: 85% гептан, 15% этанол. колонка: Chiralpak AS, 20×250 мм, 10 мкм скорость потока: 18 мл/мин. Первый элюированный изомер 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,35 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,11-3,04 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 503,1, 505,1 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,13$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH) и второй элюированный изомер 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,36 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,13-3,03 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 503,1, 505,1 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,13$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 37

Соединения: 1473 и 1474

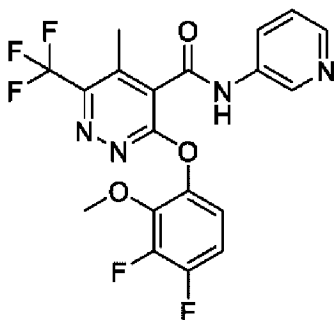


Рацемическую смесь 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 85:15 гептан:этанол. Колонка Chiralpak AS, 20×250 мм, 10 мкм. скорость потока (мл/мин) 18. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,24 (ддд, $J=9,3, 5,3, 1,8$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,87-3,76 (м, 3H), 3,11-2,99 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 516,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,85 METCR1416 Hi res 7 мин и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,24 (ддд, $J=9,3, 5,3, 1,9$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,85-3,76 (м, 3H), 3,10-3,02 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 516,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,86 METCR1416 Hi res 7 мин.

Пример 38

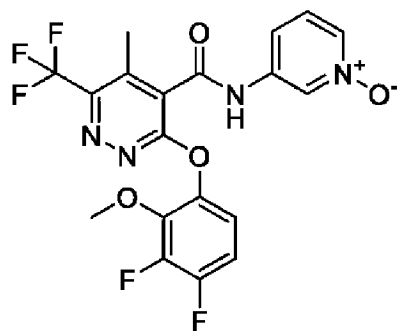
Соединения: 1475 и 1476

Соединение 1475: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксаимид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,24 (ушир.с, 1H), 8,82 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,16 (ддд, $J=8,3, 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,1, 4,5$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 3,84-3,78 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,00 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

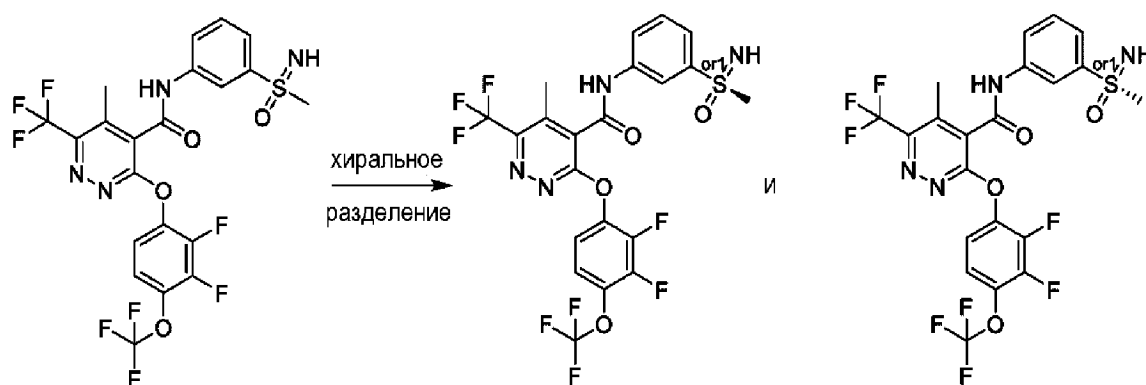
Соединение 1476: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксаимид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,48 (ушир.с, 1H), 8,72 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11-8,05 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,44 (дд, $J=8,4, 6,3$ Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 2H), 3,85-3,78 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,77 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 39

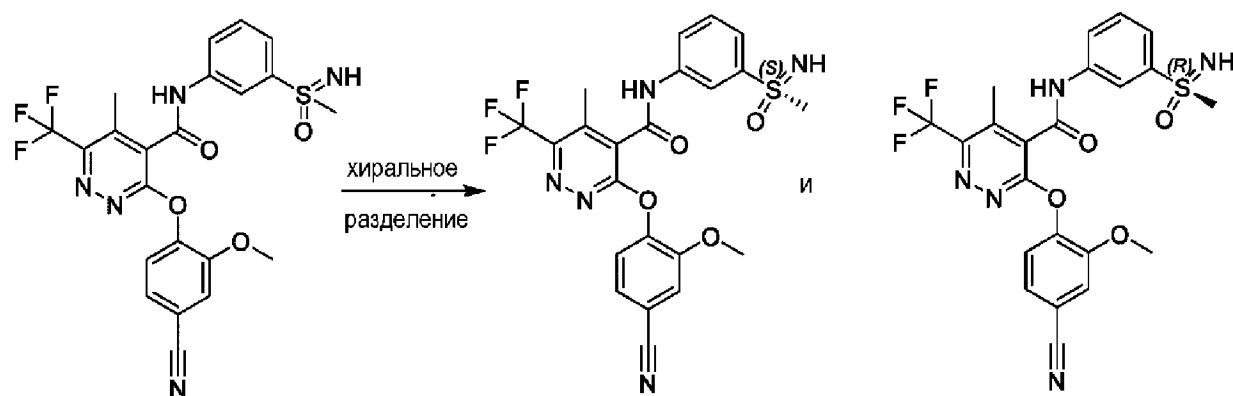
Соединения: 1477 и 1478



Рацемическую смесь 3-[2,3-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: 10% IPA, 90% CO₂, Chiralpak IC, 10×250 мм, 5мкм, 15 мл/мин, образец в метаноле, IPA. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,38 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,12-3,03 (м, 3H), 2,56-2,53 (м, 3H). LC-MS: m/z 571,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,24 LCMS способ 5 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,88 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,57-7,50 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,57-2,53 (м, 3H). LC-MS: m/z 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,48 LCMS LCMS способ M2.

Пример 40

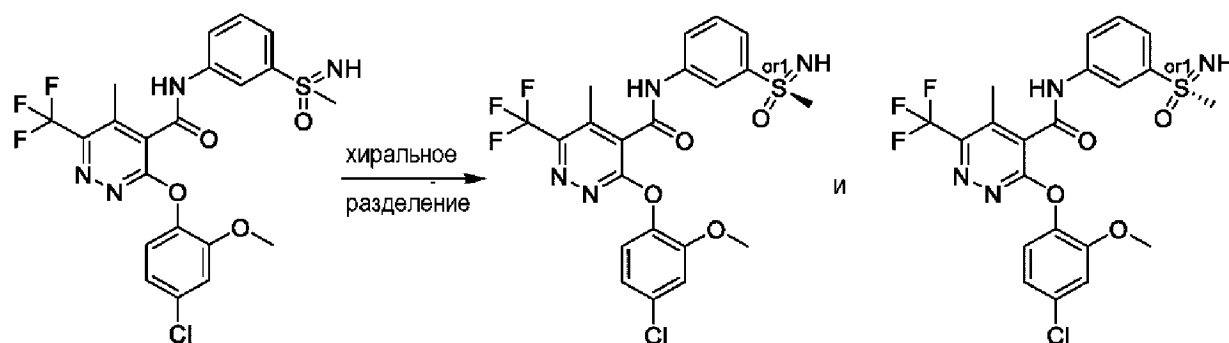
Соединения : 1479 и 1480



Рацемическую смесь 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 20% метанол: 80%CO₂ Колонка Chiralpak IC, 10×250 мм, 5мкм скорость потока (мл/мин) 15. Первый элюированный изомер (S)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,33 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,05 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H). m/z: 506,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,89 LCMS способ 6 и второй элюированный изомер (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,33 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,05 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H). m/z: 506,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,89 LCMS способ 6.

Пример 41

Соединения: 1481 и 1482

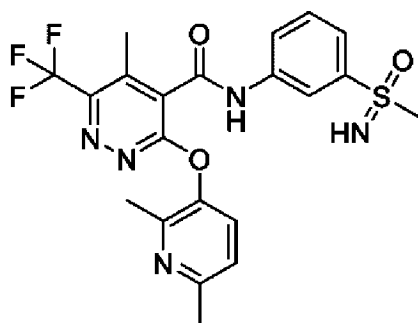


Рацемическую смесь 3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Хиральное разделение: 85% гептан, 15% этанол, Chiralpak AS, 20×250 мм, 10 мкм, 18 мл/мин, образец в метаноле, этаноле. Первый элюированный изомер ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м,

2H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,09-3,05 (м, 3H). 3H (один Me) не наблюдается - скрыт сигналом DMSO. m/z: 503,1, 505,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,06 LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,10 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,10-3,04 (м, 3H). 3H (один CH₃) не наблюдается - скрыт сигналом DMSO m/z: 503,1, 505,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,13 LCMS способ 4.

Пример 42

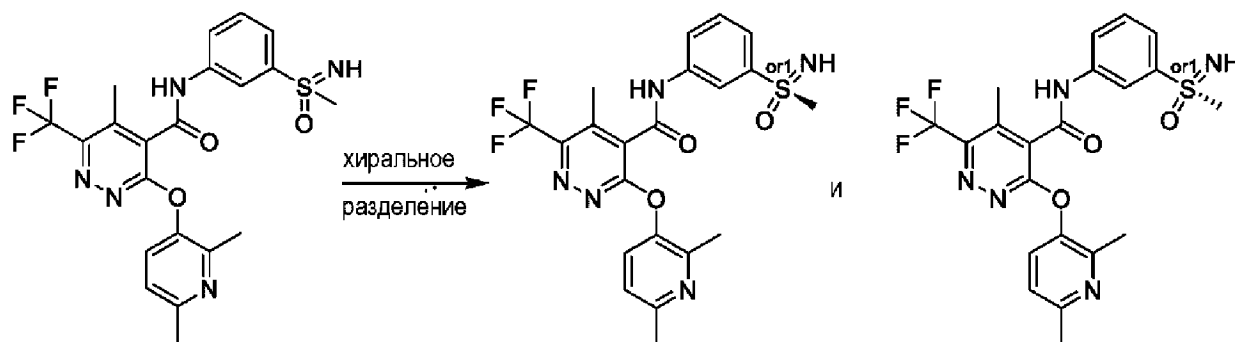
Соединение 1483 : 3-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)окси]-N-{3-[имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,37 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,65 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). m/z: 480,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,74 LCMS способ 6.

Пример 43

Соединения: 1484 и 1485

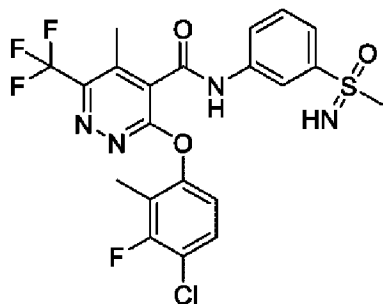


Рацемическую смесь 3-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)окси]-N-{3-[имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 70:30 гептан:ИРА+0,2% Колонка DEA Целлюлоза-4-4, 21,2×250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин) 9. Первый элюированный изомер ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=8,2, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,47 (кв, J=1,5 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). m/z: 480,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,55 LCMS способ 6 и второй

элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=8,1, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,72 (ддд, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,48 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). m/z : 480,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,54$ LCMS способ 6.

Пример 44

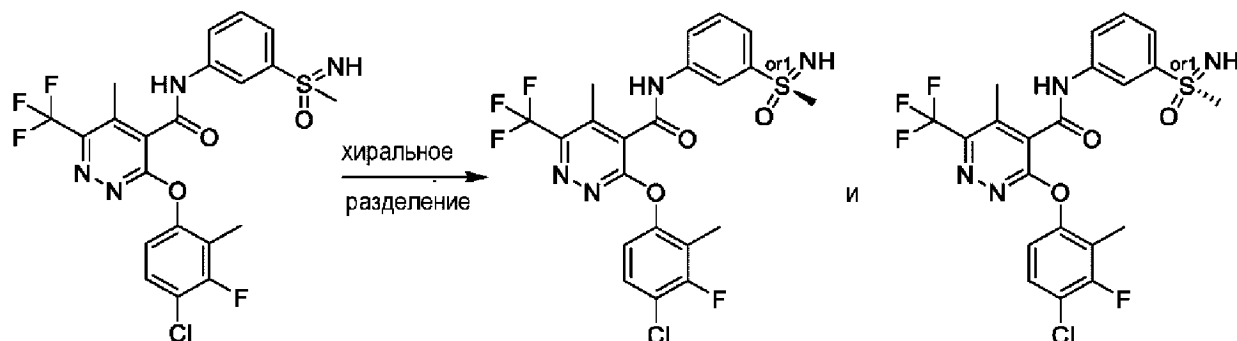
Соединение 1486: 3-(4-хлор-3-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,35 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,56-2,51 (м, 3H), 2,11 (д, $J=1,9$ Гц, 3H). m/z : 517,1, 519,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,30$ LCMS способ 4

Пример 45

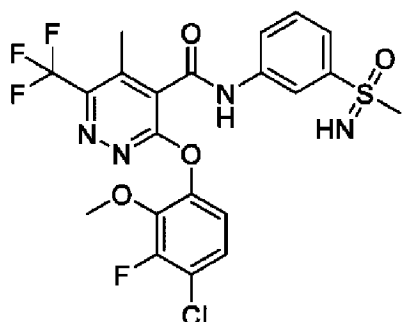
Соединение: 1487 и 1488



Рацемическую смесь 3-(4-хлор-3-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 15% Метанол, 85% CO_2 колонка Chiralpak AS-H, 10×250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин) 15. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,35 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,54-2,51 (м, 3H), 2,10 (д, $J=2,2$ Гц, 3H). m/z : 517,4, 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,42$ LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,35 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H), 2,12-2,08 (м, 3H). m/z : 517,4, 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,42$ LCMS способ 4.

Пример 46

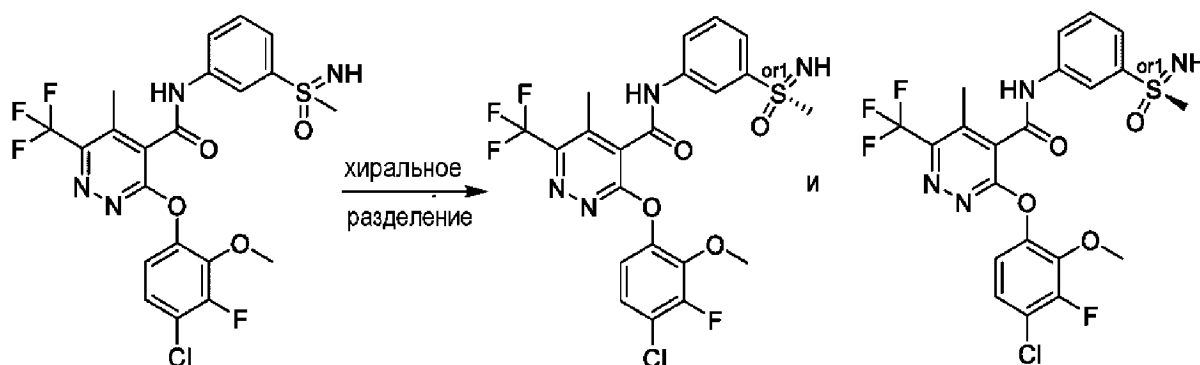
Соединение 1489: 3-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид]фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=9,0$, 7,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,80 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,08 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,56-2,51 (м, 3H). m/z : 533,1, 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,21$ LCMS способ 4.

Пример 47

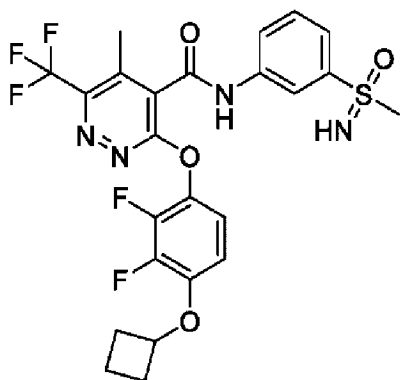
Соединения: 1490 и 1491



Рацемическую смесь 3-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид]фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 15% метанол, 85% CO_2 колонка Chiralpak AS-H, 10×250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин) 15. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=9,0$, 7,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=9,0$, 1,9 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,79 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,07 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z : 533,1, 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,22$ LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=9,0$, 7,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,79 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,07 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H). m/z : 533,1, 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,22$ LCMS способ 4.

Пример 48

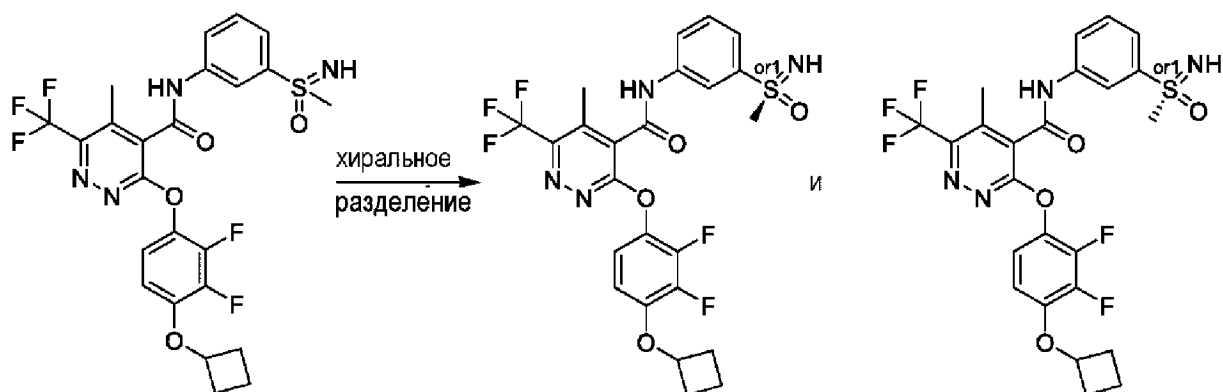
Соединение 1492 : 3-[4-(циклобутокси)-2,3-дифтор-фенокси]-5-метил-N-[3-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид]фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (тд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 4,80 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,61 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,57-2,45 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,84-1,67 (м, 1H). m/z : 557,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,63$ LCMS способ 6.

Пример 49

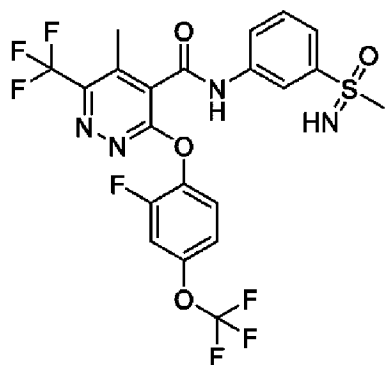
Соединения: 1493 и 1494



Рацемическую смесь 3-(4-циклобутокси-2,3-дифторфенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза 15% Метанол, 85% CO_2 колонка Chiralpak AS-H, 10×250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин) 15. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 2H), 8,02-7,94 (м, 1H), 7,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,61 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,57-2,45 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,84-1,68 (м, 1H). m/z : 557,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,16$ и второй ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,86 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 4,80 (п, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,63-2,58 (м, 3H), 2,51 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,76 (м, 1H). m/z : 557,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,81$ Хиральная LC.

Пример 50

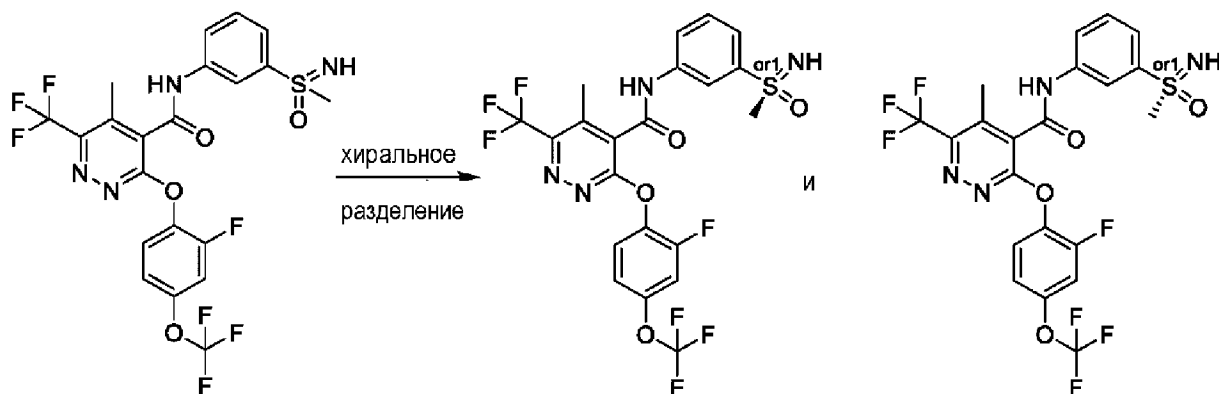
Соединение 1495: 3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (ддд, $J=8,0, 2,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,10-3,06 (м, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,36$ LCMS способ 4.

Пример 51

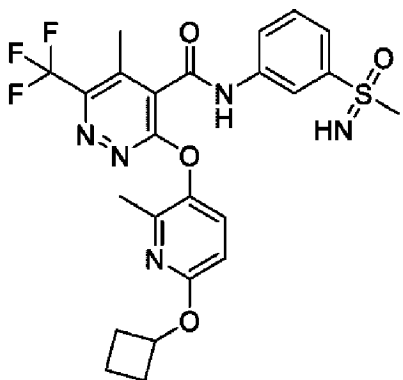
Соединения: 1496 и 1497



Рацемическую смесь 3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Хиральное разделение: 10% метанол, 90% CO_2 , Chiralpak IC, 10×250 мм, 5 мкм, 15 мл/мин, образец в метаноле. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,36$ LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,37-8,33 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,36$ LCMS способ 4.

Пример 52

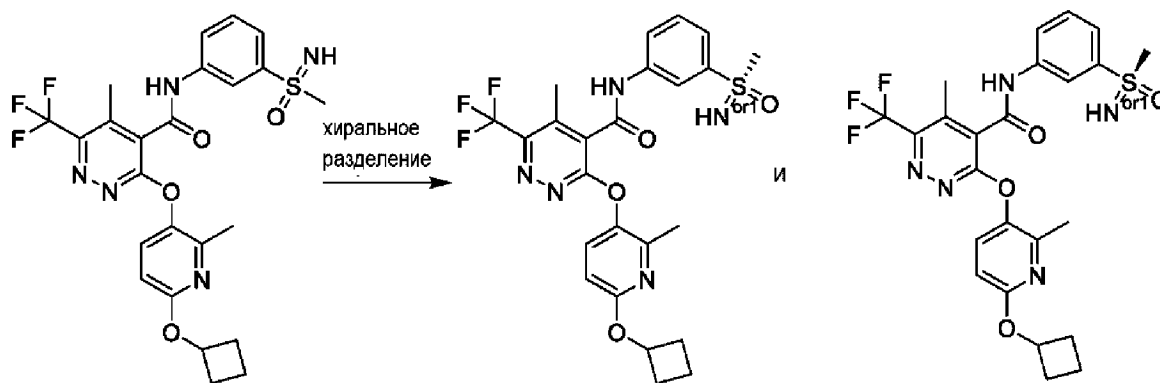
Соединение 1498: 3-[(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)окси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 6,72 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,10 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,64 (м, 1H). m/z : 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,35$ LCMS способ 4.

Пример 53

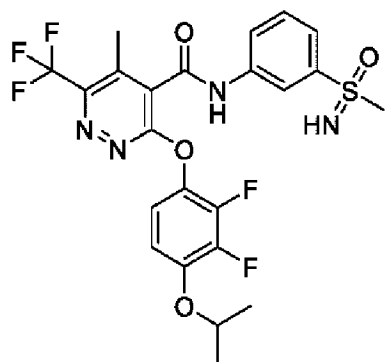
Соединения: 1499 и 1500



Рацемическую смесь 3-((6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)окси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: 100% этанол, Chirapak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм, 9 мл/мин. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,13 (п, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,61 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,53-2,42 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,72 (м, 1H). m/z : 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,35$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,69 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,14 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,61 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,54-2,43 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,72 (м, 1H).

Пример 54

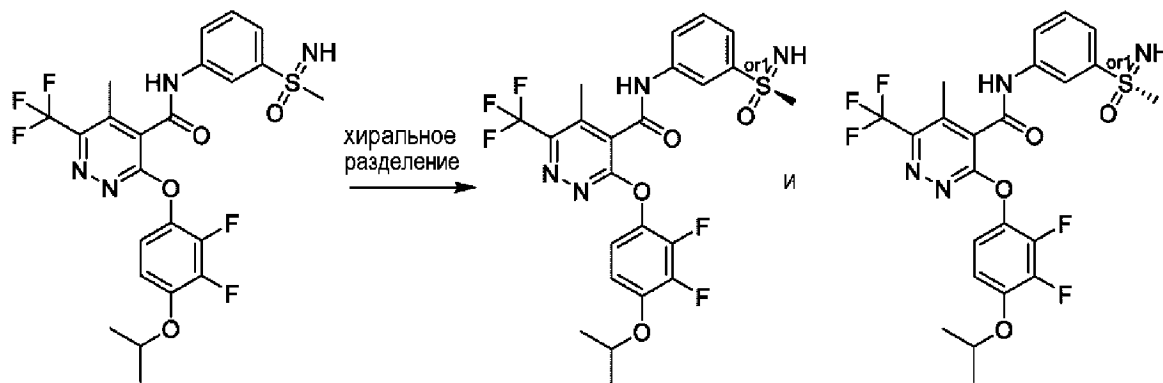
Соединение 1501: 3-[2,3-дифтор-4-(пропан-2-илокси)фенокси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 4,71 (гепт, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,54-2,51 (м, 3H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). m/z : 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,53$ LCMS способ 6.

Пример 55

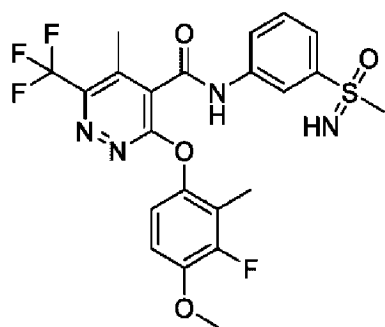
Соединения: 1502 и 1503



Рацемическую смесь 3-(2,3-дифтор-4-изопропоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: 80% гептан, 20% IPA, Chiralpak AS, 20×250 мм, 10 мкм, 18 мл/мин, образец в метаноле, IPA. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (ушир.с, 1H), 8,37-8,33 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 4,71 (гепт, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,10-3,05 (м, 3H), 2,55-2,51 (м, 3H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). LC-MS: m/z 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,50$ LCMS способ 6 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (ушир.с, 1H), 8,37-8,33 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 4,71 (гепт, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). LC-MS: m/z 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,51$ LCMS способ 6.

Пример 56

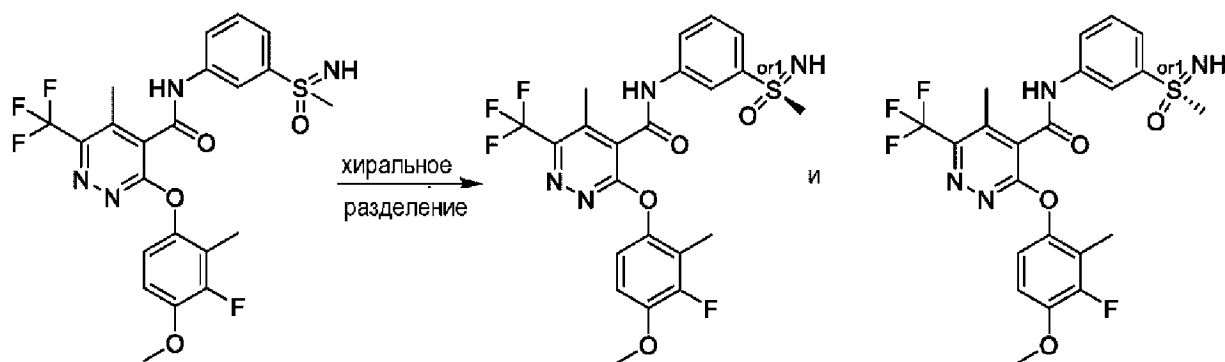
Соединение 1504: 3-(3-фтор-4-метокси-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,1, 2,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,58 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,07 (д, $J=2,2$ Гц, 3H). m/z : 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,12$ LCMS способ 6.

Пример 57

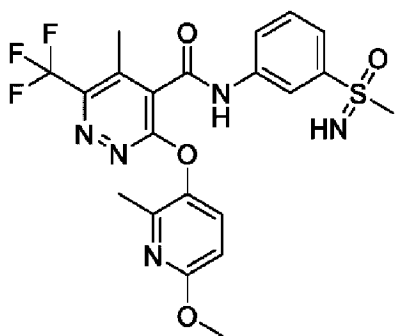
Соединения: 1505 и 1506



Рацемическую смесь 3-(3-фтор-4-метокси-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза: 10% Метанол: 90% CO_2 колонка: Chiralpak AS-H, 10 \times 250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин) 15. Первый элюированный изомер. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,06 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,01 (д, $J=2,2$ Гц, 3H). m/z : 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,13$ LCMS способ 6. и второй ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13-7,02 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,06 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,01 (д, $J=2,1$ Гц, 3H). m/z : 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,13$ LCMS способ 6.

Пример 58

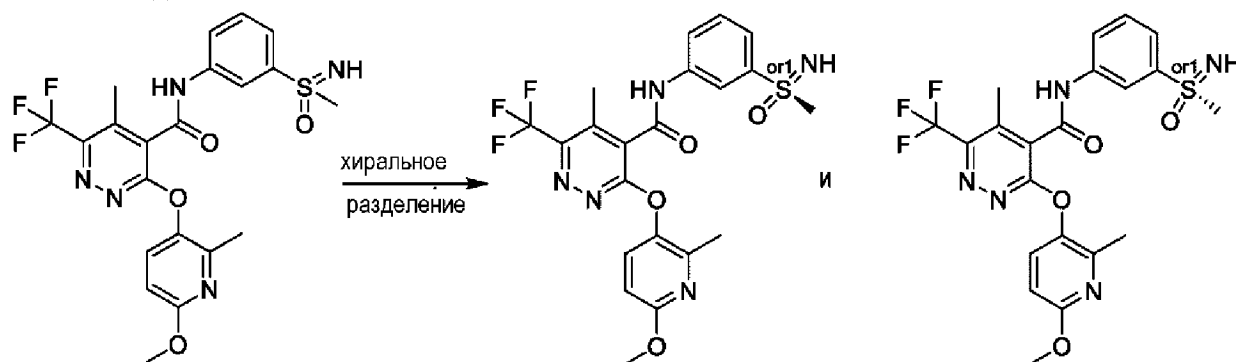
Соединение 1507: N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-3-[(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)окси]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамид



^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,2, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=7,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,59 (кв, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H). m/z : 496,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,96 LCMS способ 6.

Пример 59

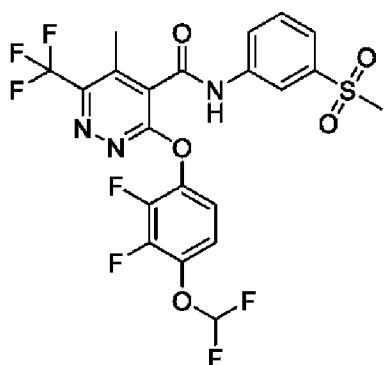
Соединения: 1508 и 1509



Рацемическую смесь N -{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-3-[(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)окси]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза: 85:15 гептан:этанол колонка: Chiralpak AS, 20 \times 250 мм, 10 мкм скорость потока (мл/мин) 18. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 6,75 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,06 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,23 (с, 3H). m/z : 496,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,95 LCMS способ 6 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 6,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,06 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,23 (с, 3H). m/z : 496,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,95 LCMS способ 6.

Пример 60

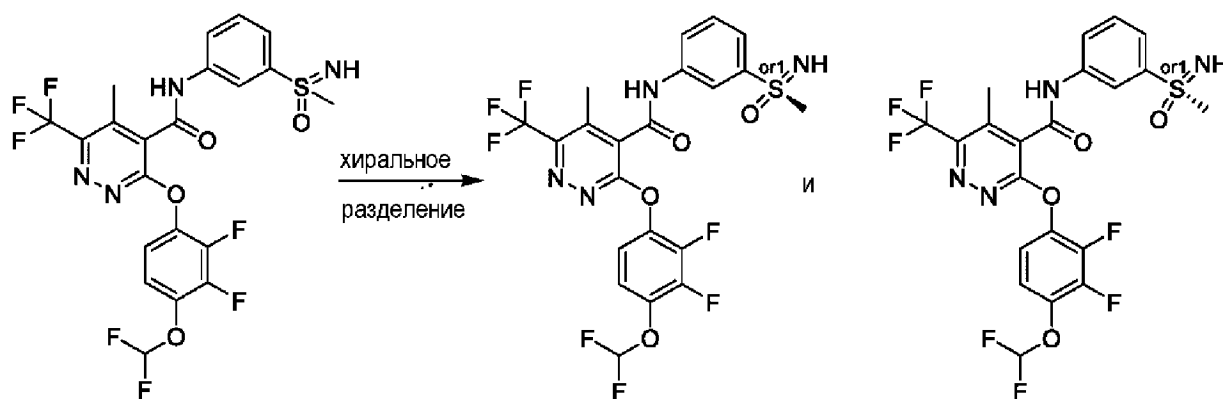
Соединение 1510: 3-[4-(дифторметокси)-2,3-дифтор-фенокси]-5-метил- N -(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,65 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53-7,17 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,57-2,53 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,18 LCMS способ 4.

Пример 61

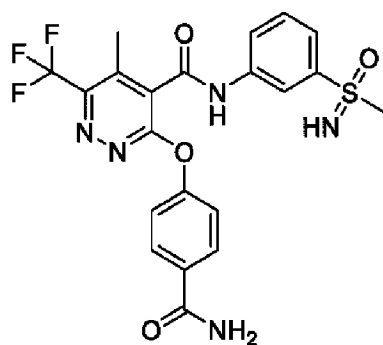
Соединения: 1511 и 1512



Рацемическую смесь 3-[4-(дифторметокси)-2,3-дифторфенокси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамида разделяли, используя следующие условия хирального разделения: Подвижная фаза: 85:15 гептан:этанол колонка: Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм скорость потока (мл/мин):18 мл/мин, образец в этаноле, метаноле и ацетонитриле. Первый элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55-7,14 (м, 3H), 4,27 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,56-2,53 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,19 LCMS способ 4 и второй элюированный изомер ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (ддд, $J=7,9, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54-7,14 (м, 3H), 4,27 (с, 1H), 3,08 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,56-2,53 (м, 3H). m/z : 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,19 LCMS способ 4.

Пример 62

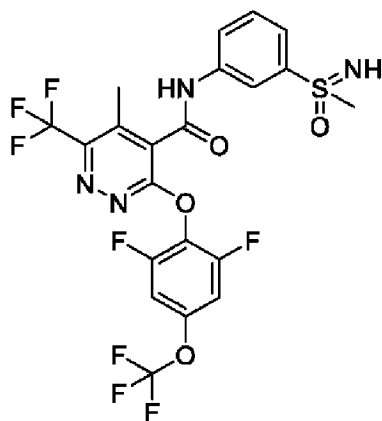
Соединение 1513: 3-(4-карбамоилфенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксиамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 8,33 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,87 (ддд, $J=8,1, 2,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,71 (ддд, $J=7,8, 1,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 4,29-4,18 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 3H), 2,51-2,50 (м, 3H). m/z : 494,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,19$ LCMS способ 4.

Пример 63

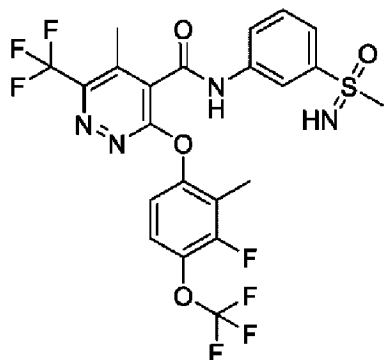
Соединение 1514: 3-[2,6-дифтор-4-(трифторметокси)фенокси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,1, 2,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,85 (ддд, $J=7,9, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,61 (д, $J=1,4$ Гц, 3H) 2 NH не наблюдается. m/z : 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,55$ LCMS способ 4.

Пример 64

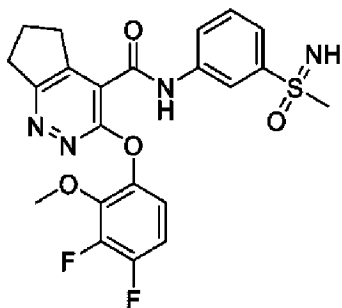
Соединение 1515: 3-[3-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,38 (ушир.с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=9,1, 1,6$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,55 -2,52 (м, 3H), 2,14-2,10 (м, 3H). m/z : 567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,66 LCMS способ 6.

Пример 65

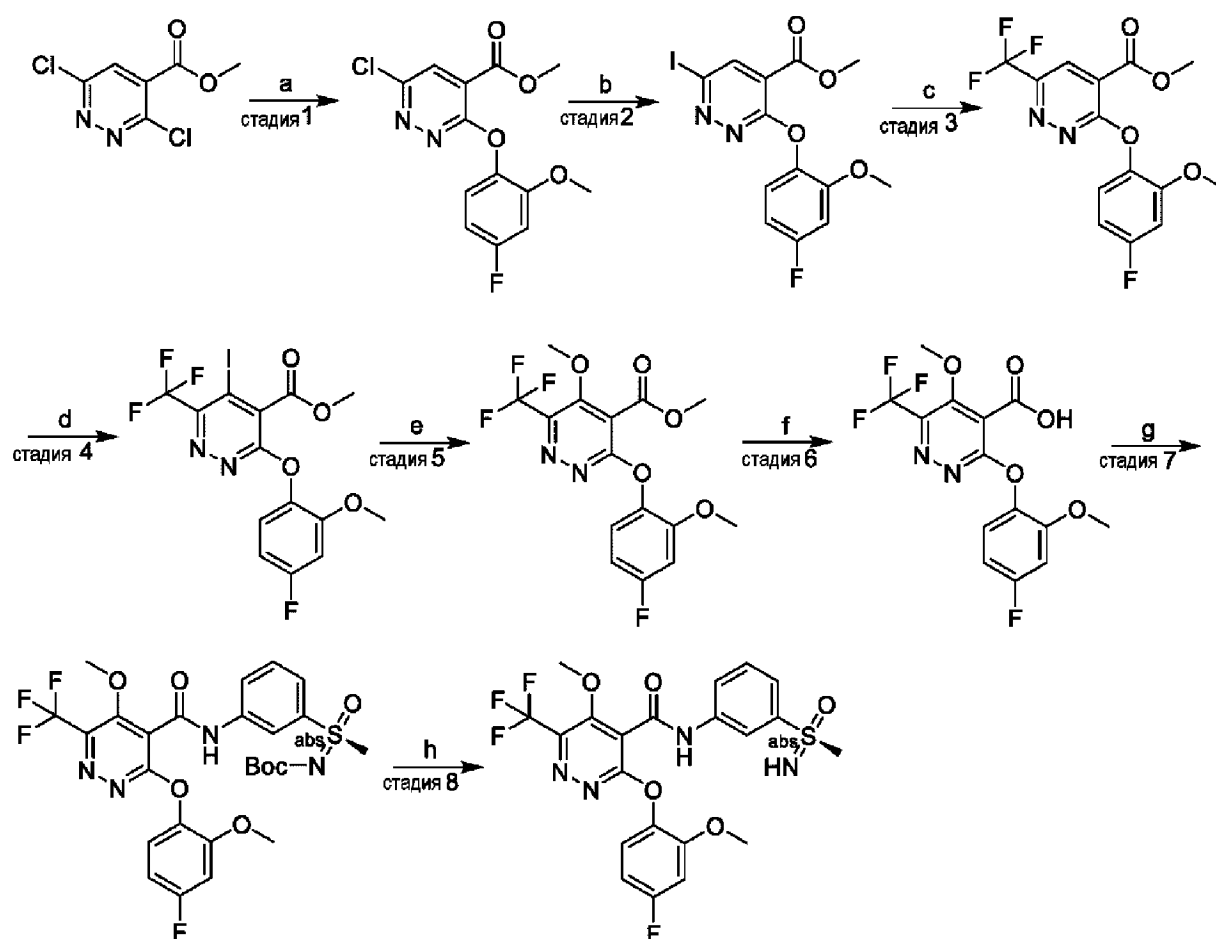
Соединение 1516: 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5H,6H,7H-циклопента[с]пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (с, 1H), 8,38 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,88 (ддд, $J=8,0, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,17 (ддд, $J=9,3, 5,3, 2,0$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,82-3,75 (м, 3H), 3,12-3,02 (м, 7H), 2,22-2,12 (м, 2H). m/z : 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,54 LCMS способ 6.

Пример 66

Соединение 1517: (S)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метоксифенол, K_2CO_3 , ацетонитрил, $70^\circ C$; б) NaI , CH_3COCl , ацетонитрил, $0^\circ C$; в) метил дифтор(фторсульфонил)ацетат, CuI , $TBAI$, DMF , $70^\circ C$; г) 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, $n-BuLi$ (2,5М в гексане), 1-йодпирролидин-2,5-дион, THF , $-78^\circ C$; д) 5,4 М $NaOMe$ в $MeOH$, $MeOH$, $0^\circ C$ до комнатной температуры; е) $LiOH$, $THF:H_2O$ (8:2, об./об.), комнатная температура; ж) *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат; з) 4М HCl в диоксане, 1,4-диоксан.

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат

Смесь 4-фтор-2-метоксифенола (98%, 3,86 г, 26,6 ммоль), метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (5,25 г, 25,4 ммоль) и K_2CO_3 (5,26 г, 38,0 ммоль) в ацетонитриле (52 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фазовый сепаратор, промывали DCM (3x 50 мл) и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% $EtOAc$ в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 100 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (71,0%) (6,26 г, 56%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,26 (с, 1H), 7,29 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=10,8, 2,9$ Гц, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,72 (с, 3H). LC-MA: m/z 313,0, 315,0 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=0,88$ LCMS способ M2.

Стадия 2: метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (84%, 6,19 г, 16,6 ммоль) и йодида натрия (12,55 г, 83,1 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (1,3 мл, 18,3 ммоль) при 0°C. Затем реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщ. водн. Na₂CO₃ (200 мл) и насыщ. водн. сульфитом натрия (50 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2x 200 мл), пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (с использованием колонки Biotage Sfar 100 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (84,0%) (3,54 г, 44%) а в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). LC-MS: m/z 405,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,91 LCMS способ M2.

Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (84%, 3,54 г, 7,36 ммоль), иодмеди (2,11 г, 11,0 ммоль) и тетрабутиламмония йодида (1,09 г, 2,94 ммоль) в DMF (38 мл) добавляли метилдифтор(фторсульфонил)ацетат (4,7 мл, 36,8 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 200 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме (высокий вакуум для удаления DMF). Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-50% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 100 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (93,0%) (2,52 г, 6,77 ммоль, 92%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 7,33 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J=8,9, 8,2, 2,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,72 (с, 3H). m/z: 347,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,95 LCMS способ M2.

Стадия 4: метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (0,68 мл, 4,03 ммоль) в THF-безводный (24 мл), бутиллитий (2,5M в гексанах) (1,1 мл, 2,69 ммоль) добавляли по каплям при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям дополнительно метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат (93%, 500 мг, 1,34 ммоль) в THF-безводный (5 мл) при -78°C (в течение 40 минут) и перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и 1-йодпирролидин-2,5-дион (332 мг, 1,48 ммоль) в THF-безводный (5 мл) добавляли по каплям (в течение 20 мин) при -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщ. водн.

NH_4Cl (2 мл) при -78°C и давали нагреться до комнатной температуры, помешивая в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 100 мл), пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-50% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 10 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (82,0%) (216 мг, 0,375 ммоль, 28%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,32 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,85 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,73 (с, 3H). LC-MS: m/z 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,03$ LCMS способ M2.

Стадия 5: метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (82%, 216 мг, 0,375 ммоль) в метаноле-безводный (3,3 мл), 5,4 М NaOMe в MeOH (0,069 мл, 0,375 ммоль) добавляли при 0°C по каплям. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали 5,4 М NaOMe в MeOH (0,035 мл, 0,188 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь еще раз обрабатывали 5,4 М NaOMe в MeOH (0,017 мл, 0,0938 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (1 мл) и подкисляли до pH 1 с использованием 2М HCl (водн.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-80% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (68,0%) (148 мг, 0,267 ммоль, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS: m/z 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,75$ LCMS способ 4.

Стадия 6: 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (68%, 143 мг, 0,258 ммоль) в THF (0,8 мл) : воде (0,2 мл), добавляли гидроксид лития (12 мг, 0,517 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили 2М HCl (водный) до pH 1, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-60% MeOH в EtOAc на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты

(82,0%) (71 мг, 0,161 ммоль, 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,25 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=8,9, 8,2, 2,9 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,73 (с, 3H). LC-MS: m/z 363,1 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,03 LCMS способ 4.

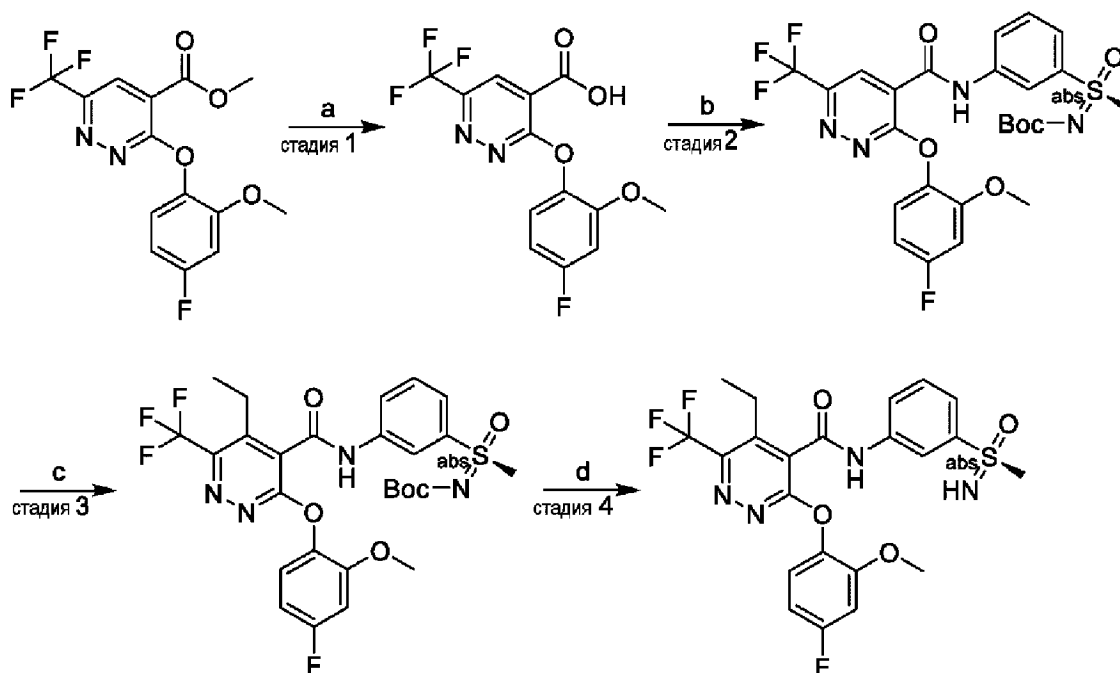
Стадия 7: *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -- сульфанилиден)карбамат: К перемешиваемому раствору 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (82%, 95 мг, 0,225 ммоль) в DMF-безводный (1,0 мл) добавляли N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,079 мл, 0,450 ммоль) и HATU (103 мг, 0,270 ммоль) при комнатной температуре, затем *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат (79 мг, 0,292 ммоль) в DMF-безводный (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 15 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, предварительно с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме и затем снова очищали с использованием 0-100% DCM в гептане, затем 0-100% EtOAc в DCM и промывали 0-20% MeOH в EtOAc на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 10 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -- сульфанилиден)карбамата. (88,0%) (74 мг, 0,106 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98-7,87 (м, 1H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 1,21 (с, 9H). LC-MS: m/z 615,3 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=0,84 LCMS способ M2.

Стадия 8: (S)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 - сульфанилиден)карбамата (74 мг, 0,120 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (0,50 мл, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщ. Na_2CO_3 (водн.) (2 мл), выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 15 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-80% MeOH в EtOAc на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме. Соединение дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой FCC с использованием 10-100% MeCN+0,1% муравьиная кислота в

воде+0,1% муравьиная кислота (на колонке C18 Biotage Sfar 6 г, соединение загружали с использованием образца, предварительно загруженного раствором), концентрировали в вакууме с получением 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-5-метокси-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (9,0 мг, 14%) в виде белого твердого вещества и (S)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-метокси-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (18 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,43 (с, 1H), 8,33 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,07 (д, J=1,0 Гц, 3H). LC-MS: m/z 515,1 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,06, LC-MS способ 4.

Пример 67

Соединение 1518: (S)-5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) LiOH, THF/H $_2$ O, комнатная температура; б) *tert*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат, EDC, пиридин; в) бром(этил)магний (3М в Et $_2$ O), THF, -78°C, NBS; д) DCM, TFA

Стадия 1: 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота

К смеси метил-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (500 мг, 1,44 ммоль) в THF (4,5 мл):воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (173 мг, 7,22 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 2М HCl (водн.) до pH1, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме с получением 3-(4-фтор-2-метокси-

фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (69,0%) (509 мг, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS: m/z 333,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=2,96 LCMS способ 4.

Стадия 2: *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: Смесь 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,301 ммоль), *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (98 мг, 0,361 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (69 мг, 0,361 ммоль) растворяли в пиридине (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбаматом (20 мг, 0,072 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлоридом (14 мг, 0,072 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали DCM (3x 40 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме, очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 10 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (95,0%) (175 мг, 0,284 ммоль, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 1,25 (с, 9H). LC-MS: m/z 585,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,00 LCMS способ M2.

Стадия 3: *трет*-бутил-(S)-((3-(5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат:

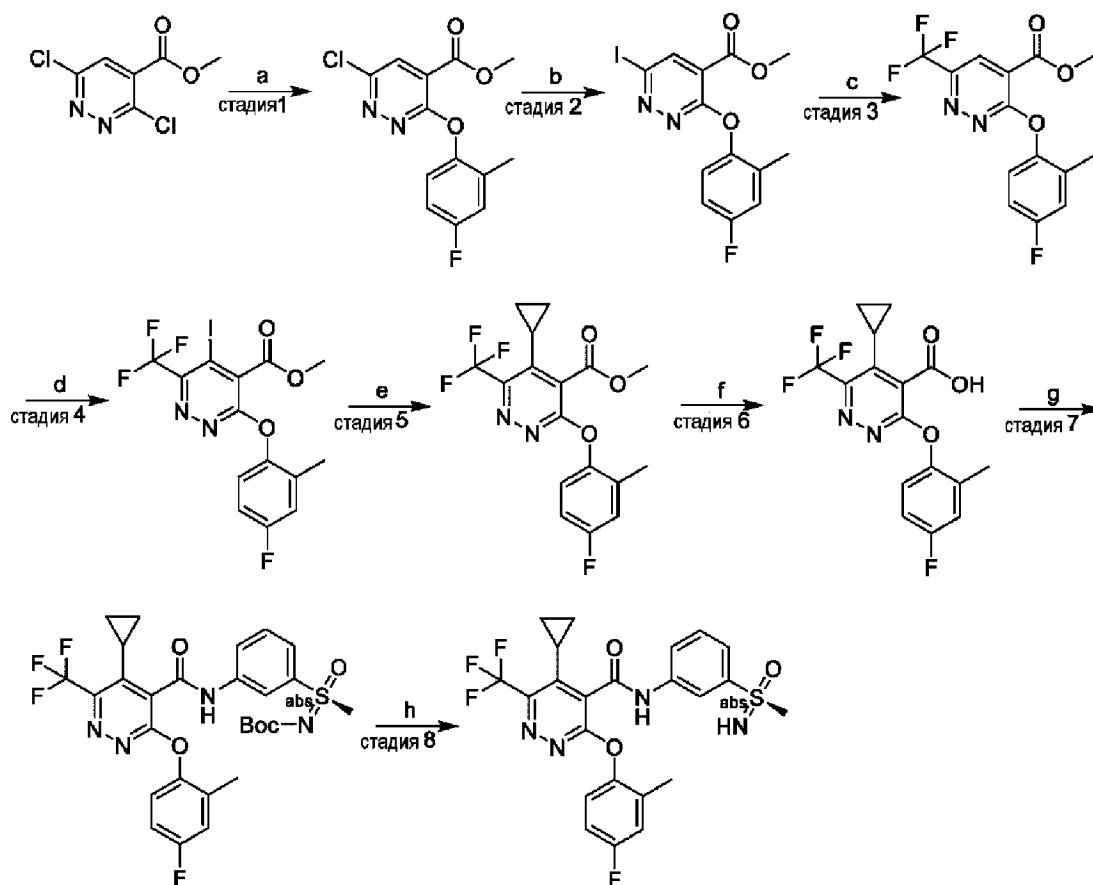
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (72 мг, 0,123 ммоль) в THF-безводный (1,5 мл), добавляли бром(этил)магний (3M in Et $_2$ O) (0,21 мл, 0,616 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали бром(этил)магнием (3M в Et $_2$ O) (0,21 мл, 0,616 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом (0,40 мл, 9,85 ммоль). Впоследствии к реакционной смеси добавляли NBS (39 мг, 0,222 ммоль), давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 26 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали NBS (13 мг, 0,073 ммоль, 0,6 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15,5 ч. Реакционную смесь повторно

обрабатывали NBS (13 мг, 0,073 ммоль, 0,6 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC, с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле и промывали 0-20% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(S)-((3-(5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶ - сульфанилиден)карбамата (60,0%) (66 мг, 52%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (с, 1H), 8,39 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=6,8, 2,2 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,40 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,85 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,29 -1,24 (м, 3H), 1,23 (с, 9H). m/z: 613,3[M+H]⁺, (ESI+), RT=0,91 LCMS способ M3.

Стадия 4: (S)-5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(S)-((3-(5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶ - сульфанилиден)карбамата (60%, 66 мг, 0,0646 ммоль) в DCM (0,8 мл), TFA (0,048 мл, 0,646 ммоль) добавлено по каплям и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2 мл), выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенной фазы с использованием 10-100% MeCN+01% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота (на колонке Biotage Sfar C18 6г, соединение загружали в пробоотборник, предварительно загруженный раствором соединения в MeOH и высушенный в печи при 40°C), концентрировали в вакууме и лиофилизировали в течение ночи с получением (S)-5-этил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (90,0%) (14 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (с, 1H), 8,36 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,08 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,84 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,5 Гц, 3H). LC-MS: m/z 513,2 1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,04 LCMS способ 4.

Пример 68

Соединение 1519: (S)-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , ацетонитрил, $70^\circ C$; б) ацетилхлорид, NaI, ацетонитрил; в) CuI, TBAI, метил дифтор(фторсульфонил)ацетат, DMF, $70^\circ C$; д) THF, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, n-BiLi (2,5M в гексанах), $-78^\circ C$, 1-йодпирролидин-2,5-дион; е) циклопропилбороновая кислота, бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо; дихлорметан; дихлорпалладий, K_2CO_3 , $100^\circ C$; ф) LiOH, THF/ H_2O , $40^\circ C$ 20 ч; г) оксалилхлорид, *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат, DIEA, DMF, комнатная температура; h) DCM, TFA

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат: Смесь 4-фтор-2-метил-фенола (5,05 г, 40,1 ммоль), метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (7,90 г, 38,2 ммоль) и карбоната дикалия (7,91 г, 57,2 ммоль) в ацетонитриле (79 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 14,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали DCM (2x 100 мл) и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-50% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 350 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (9,12 г, 20,9 ммоль, 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,26 -7,21 (м, 2H), 7,16- 7,07 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS: m/z 297,0, 299,0 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,93 LCMS способ M2.

Стадия 2: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-

карбоксилата (3,00 г, 10,1 ммоль) и йодида натрия (15,16 г, 0,101 моль) в ацетонитриле-безводный (34 мл) добавляли раствор ацетилхлорида (0,79 мл, 11,1 ммоль) в ацетонитриле-безводный (34 мл) по каплям в течение 30 мин при 0-5°C. Затем реакцию смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали ацетилхлоридом (0,10 мл, 1,41 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли воду (100 мл) и полученный раствор экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водным раствором тиосульфата натрия (2x 50 мл), пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме и очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в геотане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 200 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-йод-пиридазин-4-карбоксилата (95,0%) (2,19 г, 5,36 ммоль, 53%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS: m/z 389,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,04 LCMS способ M2.

Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-йод-пиридазин-4-карбоксилата (2,19 г, 5,64 ммоль), йодмеди (1,62 г, 8,46 ммоль) и тетрабутиламмония йодида (836 мг, 2,26 ммоль) в DMF (29,14 мл), добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (3,6 мл, 28,2 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 200 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме (высокий вакуум для удаления DMF). Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-50% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 200 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (76,0%) (1,49 г, 3,43 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS: m/z 331,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,98 LCMS способ M2.

Стадия 4: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-йод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (0,58 мл, 3,45 ммоль) в THF-безводный (12 мл), бутиллитий (2,5M в гексанах) (0,92 мл, 2,30 ммоль) добавляли по каплям при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и предварительно охлажденную смесь метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (76%, 500 мг, 1,15 ммоль) в THF-безводный (12 мл) переносили с помощью канюли в смесь LiTMP, оба при -78°C. Предварительно охлажденную смесь 1-йодпирролидин-2,5-диона (259 мг, 1,15 ммоль) в THF-безводный (6 мл) непосредственно после этого добавляли при -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (1 мл) и

давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (3x 50 мл), объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле и промывали 0-60% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 25 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (85,0%) (342 мг, 0,637 ммоль, 55%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,32 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). LC-MS: m/z 457,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,06 LCMS способ M2.

Стадия 5: метил-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: Смесь метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (75%, 203 мг, 0,334 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (34 мг, 0,401 ммоль), бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо; дихлорметан; дихлорпалладия (14 мг, 0,0167 ммоль) и карбоната дикалия (92 мг, 0,668 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл):воде (0,2 мл) дегазировали азотом и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали и бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо; дихлорметан; дихлорпалладием (14 мг, 0,0167 ммоль), дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали циклопропилбороновой кислотой (34 мг, 0,401 ммоль), бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо; дихлорметан; дихлорпалладием (14 мг, 0,0167 ммоль) и карбонатом дикалия (51 мг, 0,334 ммоль), дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме и очищали с помощью FCC, используя 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле, и промывали 0-60% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 10 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме с получением метил-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (81,0%) (114 мг, 0,249 ммоль, 75%) в виде желтого вязкого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 -) δ 7,28-7,22 (м, 2H), 7,13 (тд, J=8,5, 3,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,12-1,06 (м, 2H), 0,82-0,75 (м, 2H). LC-MS: m/z 371,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,04 LCMS способ M2.

Стадия 6: 5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К смеси метил-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (113 мг, 0,305 ммоль) в THF (1 мл):воде (0,25 мл), добавляли гидроксид лития (15 мг, 0,610 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали LiOH (29 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали LiOH (29 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали LiOH (29 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при 40°C 20 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали LiOH (29 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6,5 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали гидроксидом лития (29 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 2М HCl (водный) до pH 1, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-80% MeOH в EtOAc на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением 5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (62 мг, 0,174 ммоль, 57%) в виде оранжевого твердого вещества. LC-MS: m/z 357,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,74 LCMS способ M2.

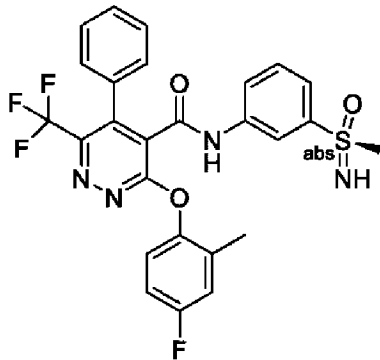
Стадия 7: *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат: К перемешиваемому раствору 5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (92%, 52 мг, 0,134 ммоль) в DCM (0,6 мл), добавляли N,N-диметилформаид (2,1 мкл, 0,0269 ммоль), затем оксалилхлорид (13 мкл, 0,148 ммоль) в атмосфере азота и при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (44 мг, 0,161 ммоль) в DCM (0,2 мл), затем DIEA (47 мкл, 0,269 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Воду (2 мл) добавляли к реакционной смеси и реакционная смесь пропускали через фазовый сепаратор и промывали DCM (3x 3 мл). Объединенные органические фазы объединяли, концентрировали в вакууме и очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле и промывали 0-60% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) и концентрировали в вакууме до *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (94,0%) (79 мг, 0,122 ммоль, 91%) в виде белого липкого твердого вещества. m/z: 509,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,99 LCMS способ M2.

Стадия 8: (S)-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата (94%, 79 мг, 0,122 ммоль) в DCM (1,5 мл), добавляли по капле TFA (0,091 мл, 1,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2 мл), выливали в

воду (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме и очищали с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме и лиофилизировали в течение ночи в 1:1 MeCN/вода с получением (S)-5-циклопропил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (95,0%) (28 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,29 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,13 (тд, $J=8,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,12-3,03 (м, 3H), 2,23-2,16 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H). LC-MS: m/z 509,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,11 LCMS способ 4.

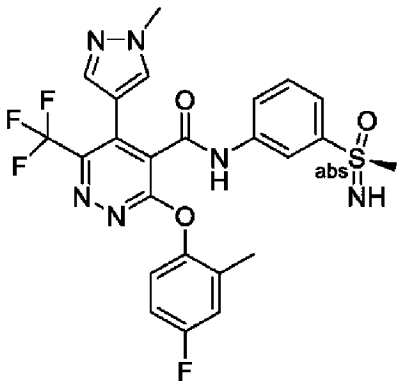
Пример 69

Соединение 1520: (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-фенил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1519, с использованием соответствующих реагентов. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 8,03 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,60 -7,55 (м, 1H), 7,53 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,34 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=9,4, 3,2$ Гц, 1H), 7,18 (тд, $J=8,7, 3,3$ Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,04-2,95 (м, 3H), 2,19 (с, 3H). m/z : 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,37 LCMS способ 4.

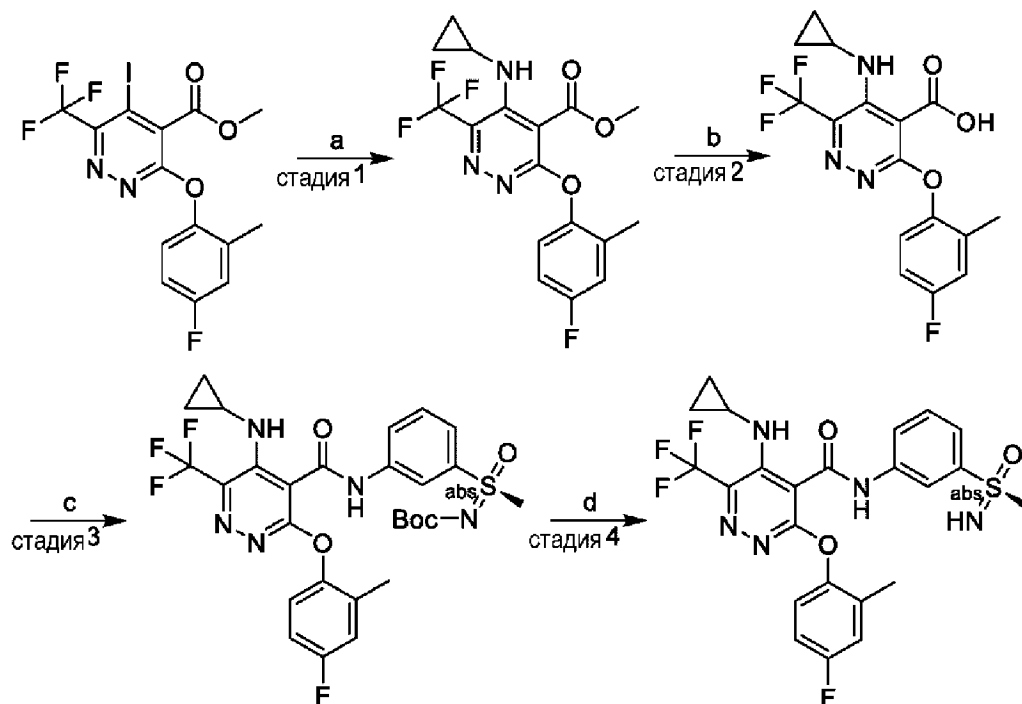
Соединение 1521: (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1519, с использованием соответствующих реагентов. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 8,17 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=9,4, 3,2$ Гц, 1H), 7,16 (тд, $J=8,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). m/z : 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,88$ LCMS способ 4.

Пример 70

Соединение 1522: (S)-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) циклопропанамин, DIEA, ацетонитрил, 50°C ; б) LiOH, THF/ H_2O , комнатная температура; в) TCFH, 1-метилимидазол, ацетонитрил, *tert*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат, комнатная температура; г) DCM, TFA, комнатная температура.

Стадия 1: метил-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: Смесь, содержащую метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат (75%, 203 мг, 0,334 ммоль), N-этил-N-(пропан-2-ил)пропан-2-амин (87 мкл, 0,501 ммоль) и циклопропанамин (35 мкл, 0,501 ммоль) в ацетонитриле-безводный (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь объединяли с пробой, концентрированной в вакууме, очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле, и промывали 0-60% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), и концентрировали в вакууме с получением метил-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (75,0%) (182 мг, 0,354 ммоль, 106%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31-7,25 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,08 (тд, $J=8,5, 3,2$ Гц,

1H), 3,91 (с, 3H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 0,79-0,73 (м, 2H), 0,68-0,62 (м, 2H). LC-MS: m/z 386,2 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=1,00 LCMS способ M2.

Стадия 2: 5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К смеси метил-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (75%, 182 мг, 0,354 ммоль) в THF (1 мл) : воде (0,3 мл), добавляли гидроксид лития (17 мг, 0,709 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. Реакционную смесь гасили 2M HCl (водный) до pH1, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-80% MeOH в EtOAc на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением 5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (86,0%) (164 мг, 0,380 ммоль, 107%) как бледно-желтого вязкого масла. LC-MS: m/z 372,2 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=0,78 LCMS способ M2.

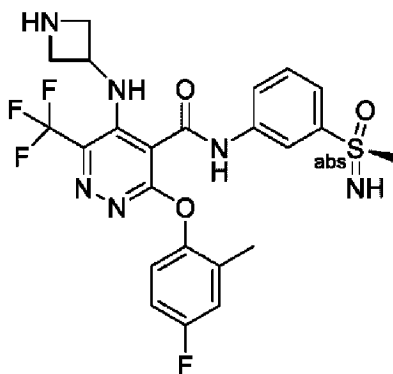
Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶ -сульфанилиден]карбамат: К перемешиваемому раствору 5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (78 мг, 0,210 ммоль), *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶ -сульфанилиден]карбамата (74 мг, 0,273 ммоль) и 1-метилимидазола (NMI) (59 мкл, 0,735 ммоль) в ацетонитриле-безводный (0,5528 мл), N-[хлор(диметиламино)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (ТСФН) (71 мг, 0,252 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15,5 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали 1-метилимидазолом (NMI) (59 мкл, 0,735 ммоль) и N-[хлор(диметиламино)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфатом (ТСФН) (71 мг, 0,252 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане и промывали 0-60% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM и нескольких капель EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶ -сульфанилиден]карбамата (138 мг, 0,153 ммоль, 73%) в виде бледно-желтого. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,68-2,65 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 0,74-0,69 (м, 2H), 0,63-0,54 (м, 2H). m/z: 624,2 1 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=0,93 LCMS способ M2.

Стадия 4: (S)-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-

метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (69%, 138 мг, 0,153 ммоль) в DCM (2,7 мл), TFA (0,11 мл, 1,53 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (2 мл), выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор, концентрировали в вакууме и очищали с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 5 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM), концентрировали в вакууме. Соединение дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой FCC с использованием 10-100% MeCN+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота (на колонке C18 Biotage Sfar 6 г, соединение соединение загружали в пробоотборник, предварительно загруженный раствором соединения в MeOH), концентрировали в вакууме и лиофилизировали в течение ночи с получением (S)-5-(циклопропиламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (100,0%) (44 мг, 0,0840 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 8,33 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H), 4,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,05 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 0,75-0,68 (м, 2H), 0,66-0,58 (м, 2H). LC-MS: m/z 524,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,79 LCMS способ 4.

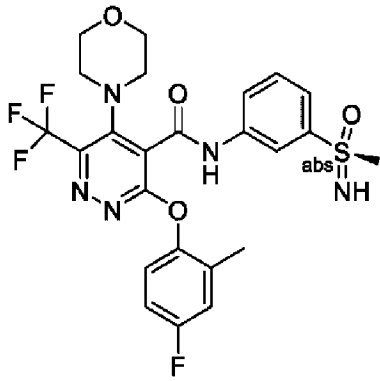
Следующие соединения синтезировали таким же способом, как описано выше.

Соединение 1523: (S)-5-(азетидин-3-иламино)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



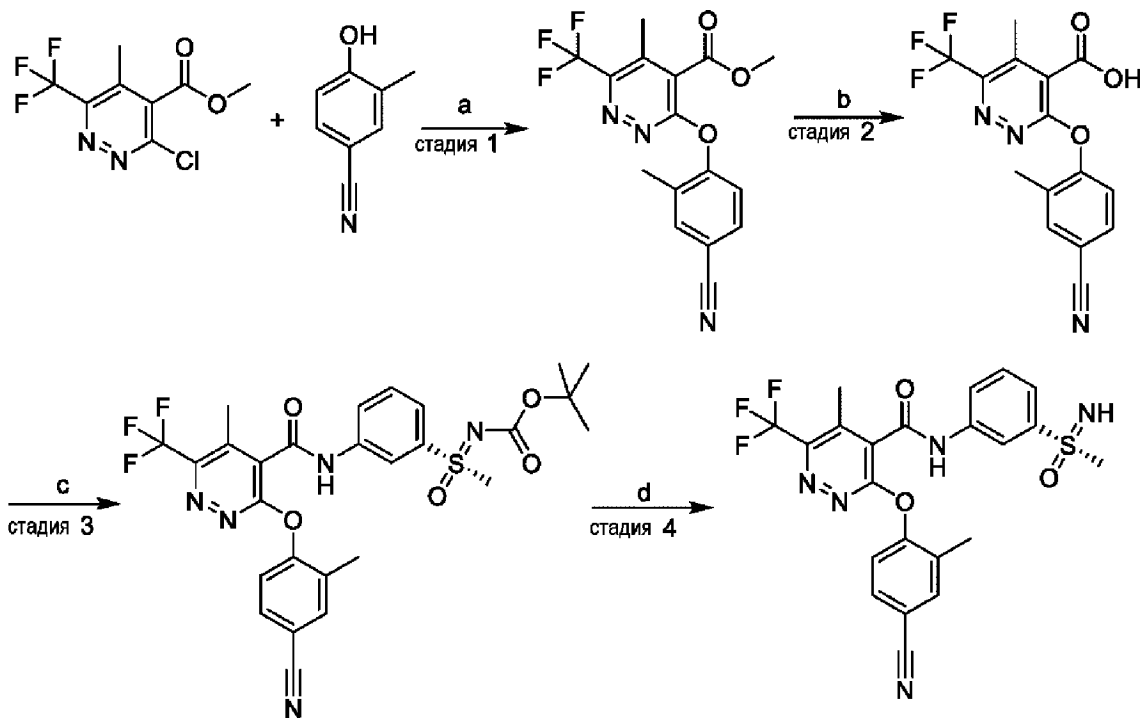
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,35 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,08 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 4,56-4,44 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z: 539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,71 LCMS способ 4.

Соединение 1524: (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-морфолино-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Пример 71

Соединение 1525:3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , ацетонитрил, $70^\circ C$; б) $LiOH$, THF/ H_2O , комнатная температура; в) *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат, NATU, DIEA, DMF, комнатная температура; д) TFA, DCM.

Стадия 1: метил-3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: Смесь 4-гидрокси-3-метилбензонитрила (650 мг, 4,88 ммоль), метил-3-хлор-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (94%, 1,20 г, 4,43 ммоль) и K_2CO_3 (920 мг, 6,66 ммоль) в ацетонитриле (11,5 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали EtOAc (60 мл). Фильтрат промывали водой (60 мл) и насыщенным солевым раствором (60 мл), органическую фазу отделяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме с получением метил-3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (90,0%) (1,68 г, 4,30 ммоль,

97%) в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,51-2,47 (м, 16H), 2,16 (с, 3H). m/z : 352,1 $[\text{M-BOC+H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,94$ LCMS способ 2.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К раствору метил-3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (90%, 1,68 г, 4,30 ммоль) в THF (15 мл) : воде (3 мл), добавляли гидроксид лития (236 мг, 9,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и продукт экстрагировали водой (x 3). Значение pH водного слоя доводили до 1 добавлением по каплям 1M HCl (водн.). Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3 x), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (99,0%) (1,48 г, 100%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,91 (м, 1H), 7,81 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,51-2,47 (м, 3H, перекрывается с пиком DMSO), 2,16 (с, 3H). m/z : 338,1 $[\text{M+H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,67$ LCMS способ 4.

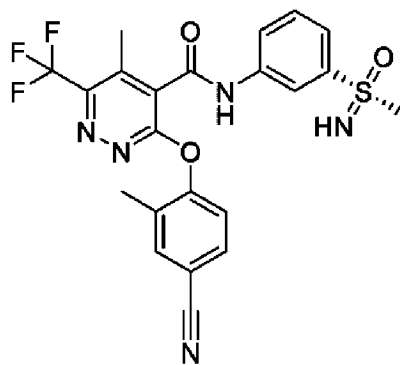
Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат: N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (1000 мг, 2,63 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота (740 мг, 2,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,77 мл, 4,41 ммоль) в DMF-безводный (15 мл). Затем добавляли *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат (98%, 787 мг, 2,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3x50 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-N-[[3-[[3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]фенил]-метил-оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (48,0%) (1,95 г, 72%) в виде коричневого масла. Вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,44 (с, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,22 (с, 9H). m/z : 490,1 $[\text{M-BOC+H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,91$ LCMS способ 2.

Стадия 4: 3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: К раствору *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[3-(4-циано-2-метилфенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (48%, 1,95 г, 1,59 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,4 мл, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали DCM (3 x), сушили (MgSO_4), фильтровали и

концентрировали с получением желтого масла. Очистка основной (0,1% NH₃) хроматографией с обращенной фазой (Sfar C18 60 г D Duo 30, 10-40% MeCN в H₂O, фракции 14-16 вместе взятые), выпаривание и сушки вымораживанием в течение выходных дала 3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (141 мг, 0,282 ммоль, 18%) в виде не совсем белого порошка. Неочищенные фракции упаривали до желтого масла (471 мг) и очищали далее способом получения 1. Ранее полученное вещество и вещество, полученное из способа получения 1, объединяли и лиофилизировали в течение ночи с получением 3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (463 мг, 60%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,62-2,59 (м, 3H), 2,23 (с, 3H). m/z: 490,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,80 LCMS способ 4.

Пример 72

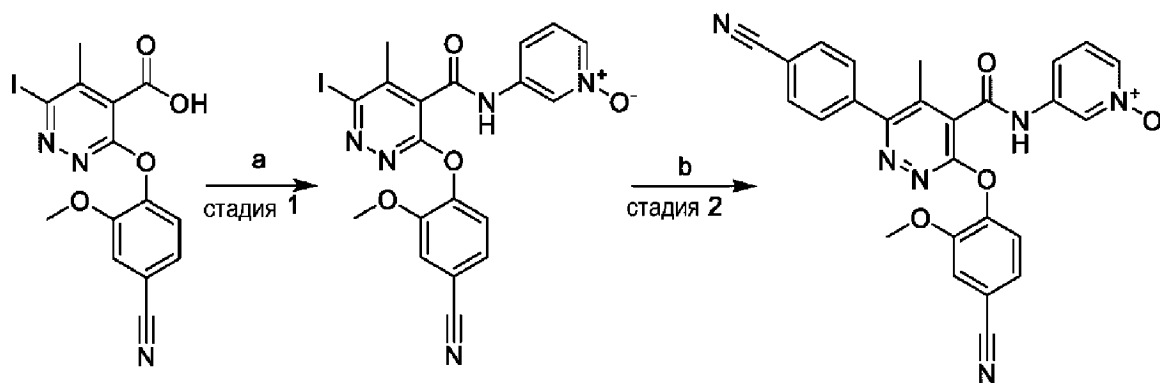
Соединение 1526: 3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью последовательности реакций, аналогичной описанной для соединения xx, с использованием 3-(4-циано-2-метил-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и *tert*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H, перекрытие с сателлитом CD₃OD), 2,63-2,58 (м, 3H), 2,23 (с, 3H). m/z: 490,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,80 LCMS способ 4.

Пример 73

Соединение 1527: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид



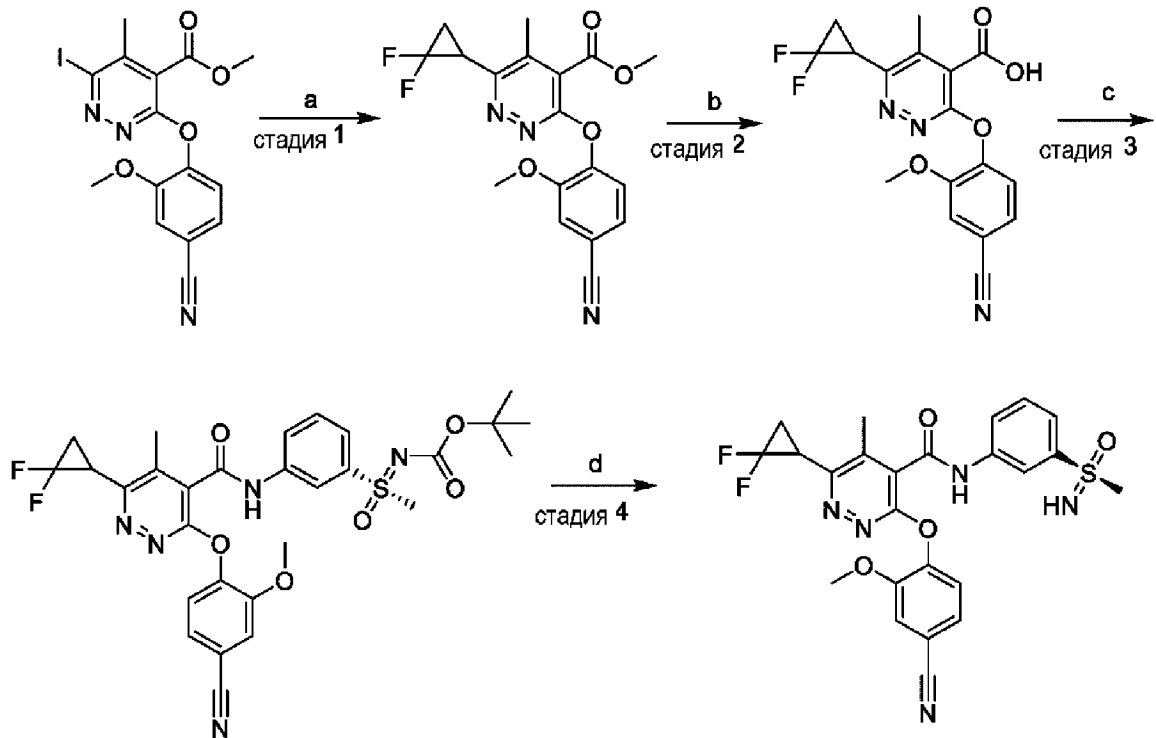
Реагенты и условия: 1-оксипиридин-1-ий-3-амин гидрохлорид, HATU, DIEA, DMF; б) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил, 2M Na₂CO₃, 1,4-диоксан Pd(dppf)Cl₂.

Стадия 1: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(1-оксипиридин-1-ий-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид: К смеси 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (64 мг, 0,156 ммоль), HATU (71 мг, 0,187 ммоль), DIEA (0,082 мл, 0,467 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 1-оксипиридин-1-ий-3-амин;гидрохлорид (25 мг, 0,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3×5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Остаток очищали с помощью FCC (5 г, 0-100% MeOH в EA) с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-(1-оксипиридин-1-ий-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (80,0%) (32 мг, 33%) в виде оранжевого твердого вещества. m/z: 504,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,62 мин LCMS способ 2.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(1-оксипиридин-1-ий-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид: 2M Na₂CO₃ (2M водн.) (170 мкл, 0,340 ммоль) добавляли к смеси 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (29 мг, 0,115 ммоль), 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид (50 мг, 0,0888 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (6,5 мг, 8,88 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем нагревали при 90°C в течение 6 ч. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (стандартный способ) давала 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(1-оксипиридин-1-ий-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (99,0%) (10 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,06 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,57 (дд, J=8,6, 6,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). m/z: 479,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,36 LCMS способ 4.

Пример 74

Соединение 1528: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) калия (2,2-дифторциклопропил)трифторборгидрид, Pd Amphos, 2M Na₂CO₃, 1,4-диоксан, 100°C; б) 1 М триметилсиланолат натрия, THF; в) (S)-*трет*-бутил-N-[(3-аминофенил)-метил-оксо- λ^6 -сульфанилиден], HATU, DIEA, DMF, комнатная температура; д) TFA, DCM, комнатная температура

Стадия 1: метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат: метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-иод-5-метилпиридазин-4-карбоксилат (250 мг, 0,588 ммоль), калия (2,2-дифторциклопропил)трифторборгидрид (130 мг, 0,706 ммоль) и 2 М карбонат динатрия (882 мкл, 1,76 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали азотом. Добавляли Pd Amphos (42 мг, 0,0588 ммоль) и раствор нагревали при 100°C в течение ночи в течение 3 дней. Дополнительного бороната для удаления не было. Раствор охлаждали и вещество очищали с помощью FCC (10 г силикагель, 0-100% EtOAc в гептане; непосредственная загрузка реакционной смеси). Чистые фракции упаривали в вакууме с получением метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-карбоксилата (45 мг, 0,120 ммоль, 20%) в виде не совсем белого твердого вещества. m/z: 376,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,87 мин LCMS способ 2.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метил-пиридазин-4-карбоновая кислота: К раствору метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-карбоксилата (35 мг, 0,0933 ммоль) в THF-безводный (3 мл) добавляли 1 М триметилсиланолат натрия (140 мкл, 0,140 ммоль) и раствор перемешивали в течение 3 ч в условиях окружающей среды. Растворитель

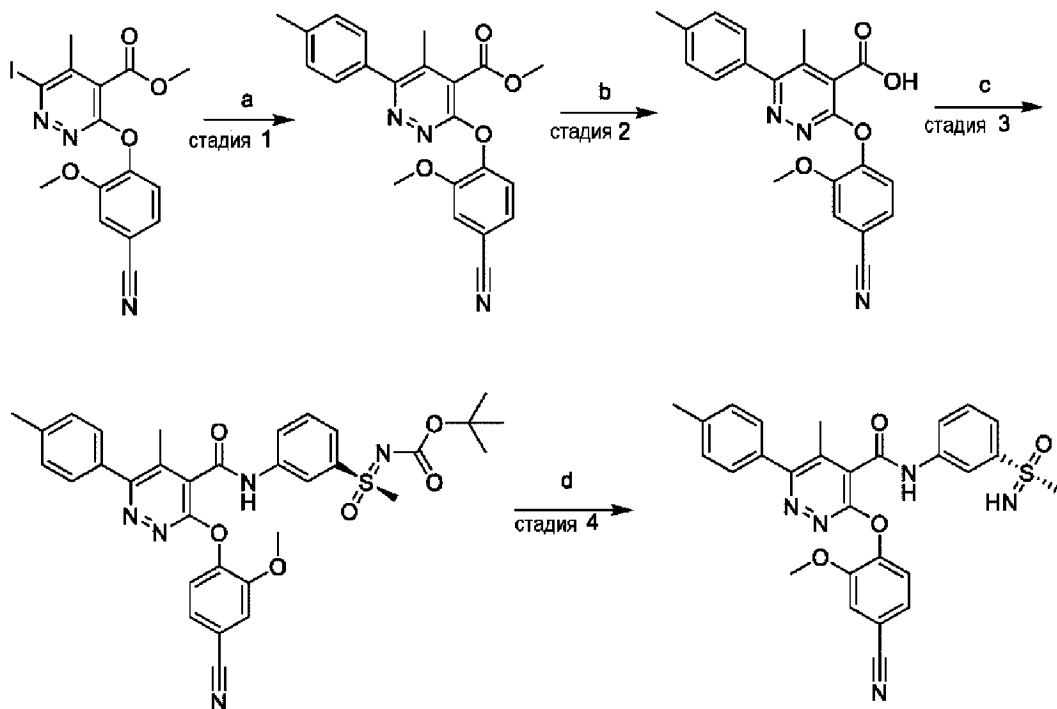
удаляли в вакууме с получением 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты (75,0%) (45 мг, 0,0934 ммоль, 100%) в виде коричневого твердого вещества. Вещество использовали на следующей стадии, без дальнейшей очистки. m/z : 362,1 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,61 мин LCMS способ 2.

Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат: Смесь 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (45 мг, 0,125 ммоль), (S)-*трет*-бутил-N-[(3-аминофенил)-метил-оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (22 мг, 0,0830 ммоль), НАТУ (35 мг, 0,0913 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,032 мл, 0,183 ммоль) перемешивали в условиях окружающей среды в DMF-безводный (3,3672 мл) в течение 4 ч. ИРС показал образование желаемого продукта. Смесь непосредственно очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc, затем 0-20% MeOH в DCM, 10 г силикагеля). Чистые фракции упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (11 мг, 0,0142 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. m/z : 614,2 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,87 мин LCMS способ 2.

Стадия 4 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид: К раствору *трет*-бутил-N-[[3-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-5-метилпиридазин-4-карбонил]амино]фенил]-метил-оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (11 мг, 0,0179 ммоль) в DCM (0,2423 мл) добавляли TFA (0,2423 мл), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. ИРС показал образование желаемого продукта. Растворитель удаляли под потоком азота. добавляли насыщенный водн. карбонат натрия (1 мл) и раствор экстрагировали DCM (3×1 мл). Объединенные органические фазы снова промывали насыщенным раствором карбоната натрия, пропускали через фазоразделительную фритту и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Очистку проводили с использованием стандартного кислотного градиента обращенной фазы. Чистота элюируемого соединения ~90%. Очистка с использованием стандартного FCC (10 г силикагель; 0-100% EtOAc в гептанах, затем 0-30% MeOH в DCM, элюирование указанного в заголовке соединения и примесей ~10% MeOH). Растворитель удаляли в вакууме и твердое вещество лиофилизировали с получением 3 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2,2-дифторциклопропил)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид (90,0%) (8,3 мг, 0,0145 ммоль, 81%) в виде не совсем белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,47-8,43 (м, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,82 (ддд, J=7,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H). m/z : 514,2 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=2,57 LCMS способ 4.

Пример 75

Соединение 1529: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) Pd(dppf)Cl₂.DCM, (4-метилфенил)бороновая кислота, 2M Na₂CO₃, 1,4-диоан, 80°C; б) LiOH, THF/H₂O, комнатная температура; в) *tert*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат, HATU, DIEA, DMF; д) 4M HCl в диоксане, 1,4-диоксан, комнатная температура.

Стадия 1: метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(*p*-толил)пиридазин-4-карбоксилат: 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен - дихлорпалладий (1:1) (0,17 г, 0,235 ммоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N₂ раствору метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (1,00 г, 2,35 ммоль), (4-метилфенил)бороновой кислоты (0,64 г, 4,70 ммоль) и 2 M карбоната динатрия (2M водн.) (3,5 мл, 7,06 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в сосуде под давлением. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Очистка с помощью FCC (25 г, 0-40% EA в гептане) давала метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(*p*-толил)пиридазин-4-карбоксилат (77,0%)(1,20 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Анализы LCMS и ¹H-ЯМР показали, что это желаемый продукт с избытком толилбороновой кислоты. Использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(*p*-толил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К раствору метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(*p*-толил)пиридазин-4-карбоксилата (0,92 г, 2,35 ммоль) в THF (6 мл) : воде (2 мл), добавляли гидроксид лития (0,13 г, 5,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 18 ч. Анализ LCMS показал около 50% конверсию. Добавляли дополнительно гидроксид лития (0,13 г, 5,17 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ LCMS показал около 75% конверсию с 18% карбоксамида при 215 нм. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои концентрировали с получением желтого полутвердого вещества, 565 мг. Затем значение pH доводили до 1 добавлением по каплям 2М HCl (водн.), и водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл) и органические слои концентрировали с получением 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(п-толил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (93,0%) (0,69 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 3H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). m/z: 376,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,71 мин LCMS способ 2.

Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(R)-{3-[3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат:

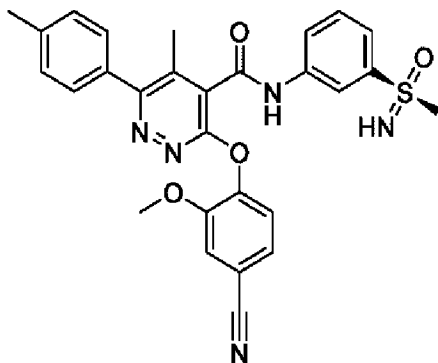
N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (0,79 г, 2,08 ммоль) добавляли в раствор 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(п-толил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,65 г, 1,73 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,60 мл, 3,46 ммоль) в DMF-безводный (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, перед добавлением *трет*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата (0,51 г, 1,90 ммоль) в виде раствора в DMF-безводный (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ LCMS показал, что реакция практически завершена. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (3×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением желтой пены. Очистка с помощью FCC (25 г, 0-100% EA в гептане) *трет*-бутил-N-[(R)-{3-[3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (90,0%) (0,90 г, 74%) в виде бледно-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,70 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,27 (с, 9H). m/z: 628,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,94 мин LCMS способ 2.

Стадия 4: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамид: К раствору *трет*-бутил-N-[(R)-{3-[3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-амидо]фенил}(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата (898 мг, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане-безводный (8 мл) добавляли 4 М хлорид водорода 4м в диоксане (18 мл, 71,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом (20 мл) и значение pH доводили до ~9 с помощью насыщ. NaHCO₃. Экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и органические слои сушили (MgSO₄),

фильтровали и концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Очистка с помощью кислотной (0,1% муравьиной кислоты) хроматографии с обращенной фазой (Sfar C18 30 г D Duo, 10% MeCN в H₂O 2 CV 10-25% MeCN в H₂O 2 CV, 25-40% MeCN в H₂O 12 CV, 40% MeCN в H₂O 8 CV THEN 40-100% @ 6CV) давала белое твердое вещество (~480 мг), которое растворяли в MeCN (20 мл) и очищали Si TMT (TCI chemicals, 0,5 ммоль/г, 1,41 г) в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали и концентрировали, затем лиофилизировали с получением 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамида (100,0%)(435 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). m/z: 528,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,88 LCMS способ 4.

Пример 76

Соединение 1530 : 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамида

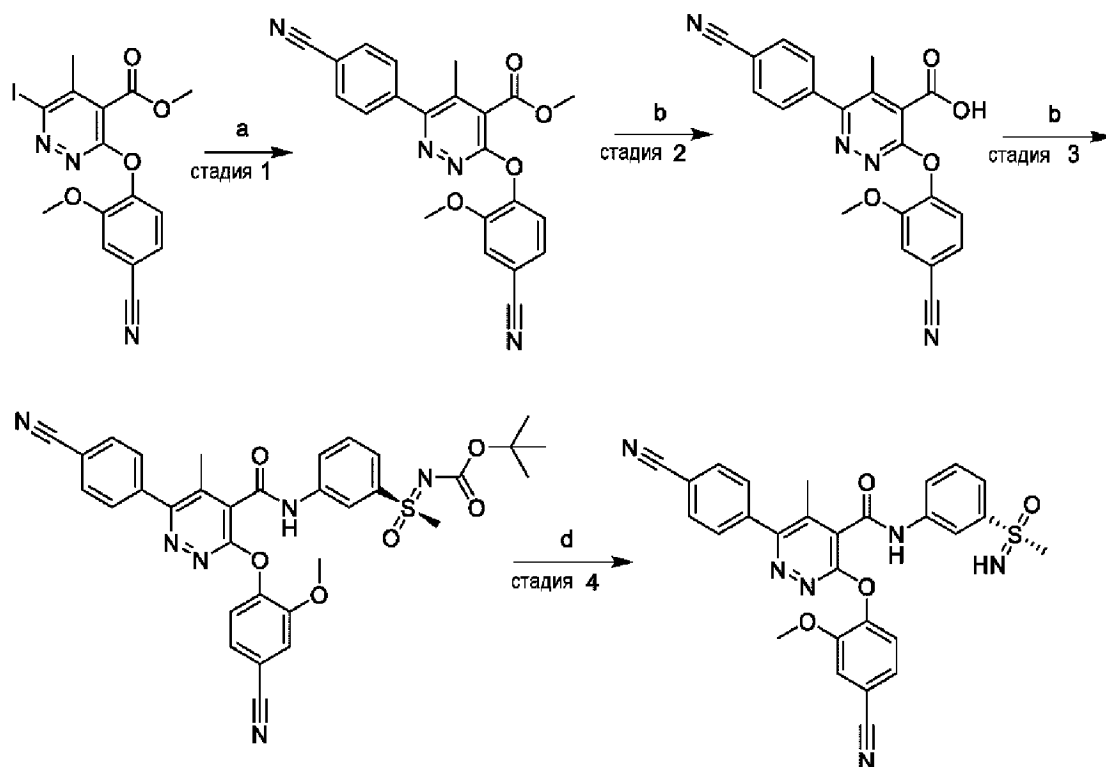


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному выше, но с использованием *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата. Этот путь дает 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метил-6-(4-метилфенил)пиридазин-4-карбоксамида (0,52 г, 0,984 ммоль) в виде белого твердого вещества

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,47-7,40 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H). m/z: 528,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,88 LCMS способ 4.

Пример 77

Соединение 1531: (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамида



Реагенты и условия: а) Pd(dppf)Cl₂.DCM, (4-цианофенил)бороновая кислота, 2M Na₂CO₃, 1,4-диоксан, 80°C; б) LiOH, THF/H₂O, комнатная температура; в) *трет*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат, HATU, DIEA, DMF, д) 4M HCl в диоксане, 2-пропанол, 1,4- диоксан.

Стадия 1: метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат: Pd(dppf)Cl₂.DCM (1:1) (172 мг, 0,235 ммоль) добавляли к перемешиваемому, дегазированному N₂ раствору метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (1000 мг, 2,35 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (691 мг, 4,70 ммоль) и 2 M карбоната динатрия (2M водн.) (3,5 мл, 7,06 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~80 мл) и промывали водой (~20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂, градиентное элюирование 10-100% EtOAc:гептаны давала метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилат (92,0%) (891 мг, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (дд, J=16,0, 8,2 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). m/z: 401 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,87 LCMS способ 2.

Стадия 2: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метилпиридазин-4-карбоновая кислота: гидроксид лития (117 мг, 4,90 ммоль) добавляли в раствор метил-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-пиридазин-4-карбоксилата (891 мг, 2,23 ммоль) в THF-безводный (19 мл) и воде (2,5 мл) при комнатной температуре и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема (удаление THF), разбавляли водой (~20 мл) и промывали TBME (~20 мл). Основную водную фазу охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 2-3 добавлением 2М водного раствора HCl. Органическую фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта 3-(4-циано-2-метоксифеноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метилпиридазин-4-карбоновая кислота (91,0%) (674 мг, 1,745 ммоль), которую использовали как таковую на следующей стадии. С предполагаемым молярным выходом 100%.

Стадия 3: *трет*-бутил-(R)-((3-(3-(4-циано-2-метоксифеноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метилпиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат:

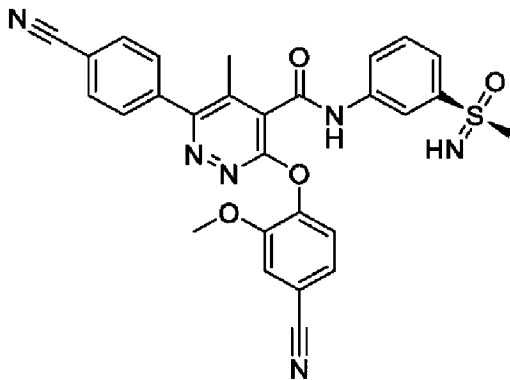
N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (HATU) (730 мг, 1,92 ммоль) добавляли к смеси 3-(4-циано-2-метокси-феноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты (674 мг, 1,74 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (670 мкл, 3,84 ммоль) в DMF (6 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли раствор *трет*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (472 мг, 1,74 ммоль) в DMF (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~50 мл) и промывали водой (3 x ~50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью FCC (Biotage isolera, SiO₂ градиентное элюирование 10-50% EtOAc:Гептаны) с получением *трет*-бутил-(R)-((3-(3-(4-циано-2-метоксифеноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метилпиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (887 мг, 80%) в виде желтой смолы. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: (R)-3-(4-циано-2-метоксифеноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид: 4 М хлористый водород (4М в диоксане) (12 мл, 46,8 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-(R)-((3-(3-(4-циано-2-метоксифеноксид)-6-(4-цианофенил)-5-метилпиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (598 мг, 0,936 ммоль) в 1,4-диоксане (5,5 мл) и 2-пропанол (5,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до °C, разбавляли EtOAc, ~50 мл. Подщелачивали до pH9 добавлением по каплям насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме для получения неочищенного желаемого продукта, который очищали с помощью обращенной фазы с низким pH Biotage 2 x (Sfar C18 12 г D Duo, 10% MeCN в H₂O 2 CV, 10-25% MeCN в H₂O 2 CV, 25-40% MeCN в H₂O 12 CV, 40%

MeCN в H₂O 8 CV, затем 40-100% ACN 6CV) Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме, с получением желаемого продукта 381 мг в виде белого твердого вещества, которое разбавляли в ACN (30 мл) и очищали Si TMT, TCI chemicals, 0,5 ммоль/г, 1,85 г) в течение 30 мин при комнатной температуре. Скавенджер фильтровали через промывающую трубку и концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли в 3:2 вода:ACN (10 мл) и лиофилизировали в течение ночи с получением (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид (100,0%) (331 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). m/z: 539,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,67 LCMS способ 6.

Пример 78

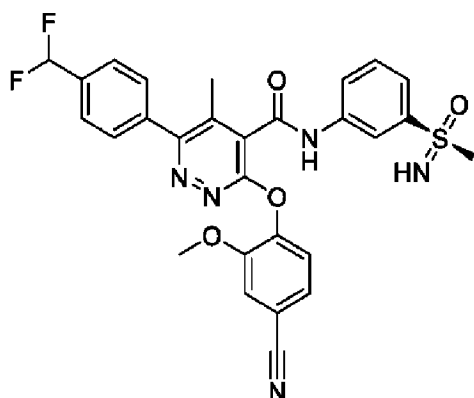
Соединение 1532: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(4-цианофенил)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 77, соединение 1531, но с использованием 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(4-цианофенил)-5-метил-пиридазин-4-карбоновой кислоты и *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамата с получением в результате 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(4-цианофенил)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид (279 мг, 0,513 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,88 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). 0,3% масс. ACN. m/z: 539,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,67 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Соединения 1533-1537 получали аналогичным путем, но с использованием соответствующих коммерчески доступных бороновых кислот/эфиров/солей BF₃ для стадии Сузуки и соответствующих хиральных промежуточных соединений *трет*-бутил-N-[(S)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат или *трет*-бутил-N-[(R)-(3-аминофенил)(метил)оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат для соответствующих хиральных сульфоксиминовых продуктов.

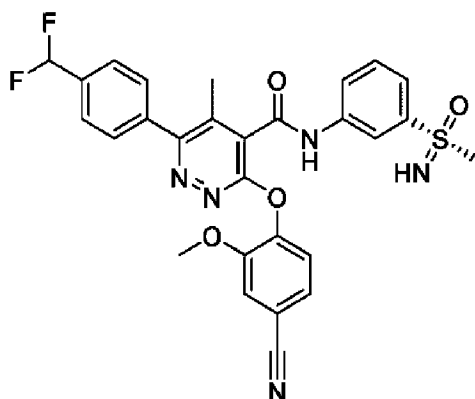
Соединения 1533: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83-7,68 (м, 6H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J=55,8 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

m/z: 564,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=2,91 LCMS способ 4.

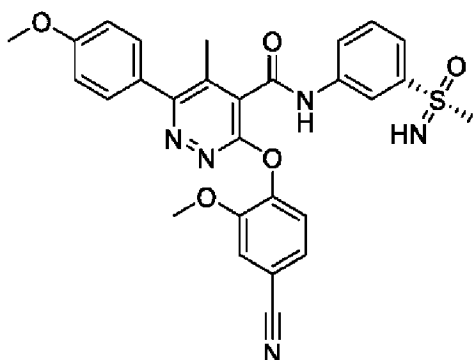
Соединение 1534: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,81-7,67 (м, 6H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J=55,8 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

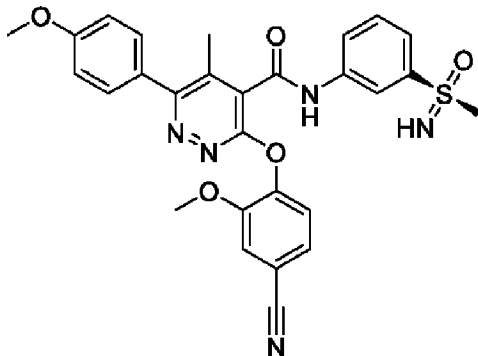
m/z: 564,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=2,91 LCMS способ 4.

Соединение 1535: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-6-(4-метоксифенил)-5-метилпиридазин-4-карбоксамид



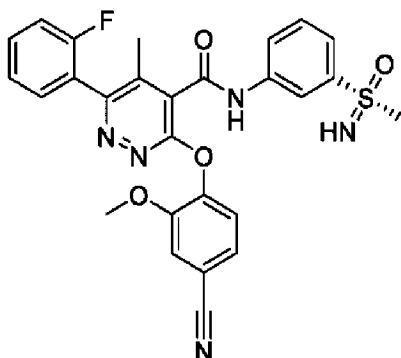
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). m/z : 544,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,68$ LCMS способ 4.

Соединение 1536: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-6-(4-метоксифенил)-5-метилпиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). m/z : 544,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,77$ LCMS способ 4.

Соединение 1537: 3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(2-фторфенил)-N-{3-[(R)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-5-метилпиридазин-4-карбоксамид

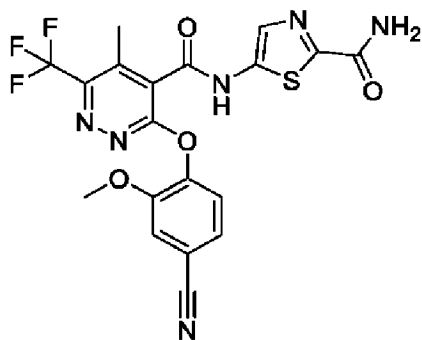


^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,83 (м, $J=7,8$, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,38 (тд, $J=7,5$, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,33 (д, $J=1,4$ Гц, 3H).

m/z : 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,71$ LCMS способ 4.

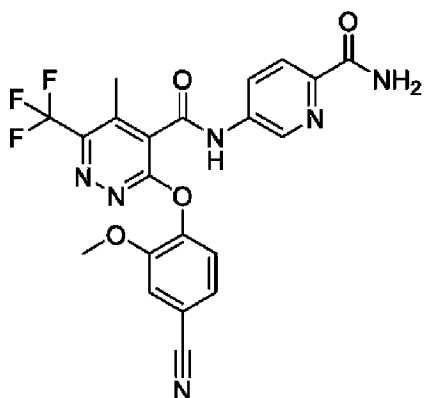
Пример 79

Соединение 1538: 5-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]тиазол-2-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,70 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,57 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,48 (м, 3H). m/z : 479,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,73 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

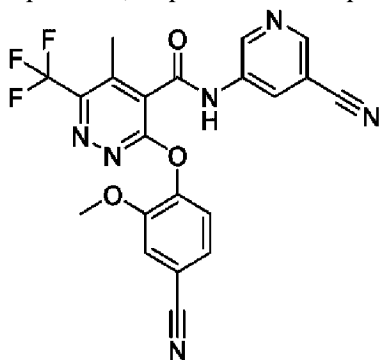
Соединение 1539: N-(6-карбамоил-3-пиридил)-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,47 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 7,75 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,54 (д, $J=1,4$ Гц, 3H).

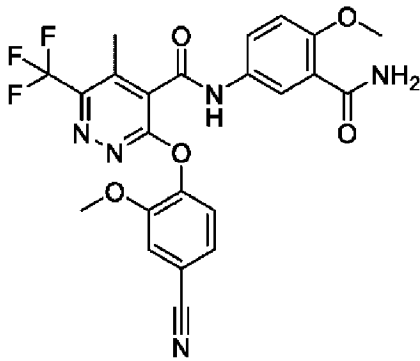
m/z : 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,69 MET-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH)

Соединение 1540: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(5-циано-3-пиридил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



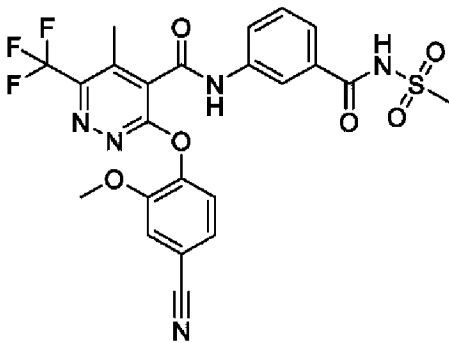
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,98 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,68 (дд, $J=2,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=1,3$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,59 (кв, $J=1,5$ Гц, 3H). m/z : 455,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,35 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)

Соединение 1541: N-(3-карбамоил-4-метокси-фенил)-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



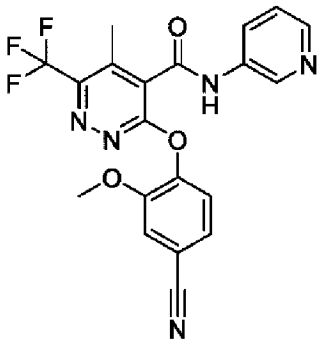
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,22 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,61-2,55 (м, 3H). m/z : 502,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI+), RT=3,00 МЕТ-иPLC-АВ-101 (7 мин, низкий рН)

Соединение 1542: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонилкарбамоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,50 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). m/z : 550,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,97 МЕТ-иPLC-АВ-107 (7 мин, высокий рН)

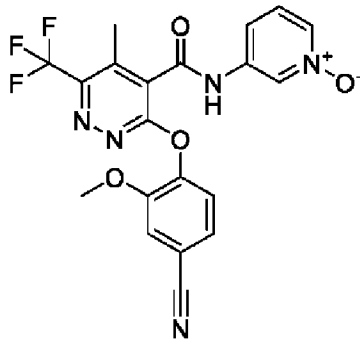
Соединение 1543: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,21 (ушир.с, 1H), 8,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J=4,7, 1,3$ Гц, 1H), 8,16 (ддд, $J=8,3, 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,3, 4,7$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,53-2,51 (м,

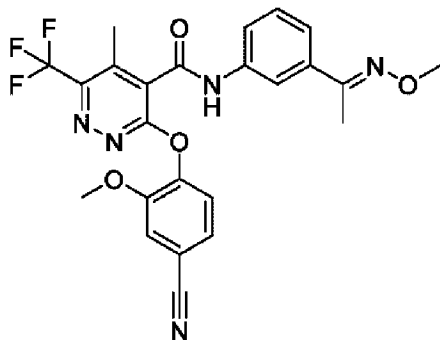
3H). m/z : 430,2 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=2,99$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH)

Соединение 1544: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



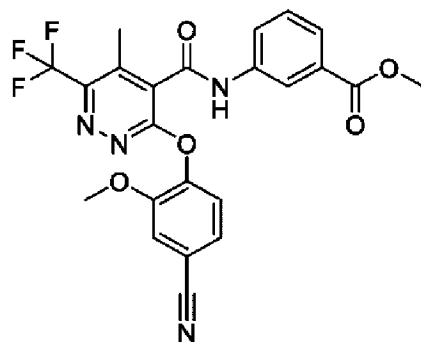
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,04 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,58 (м, 3H). m/z : 446,2 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=2,44$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Соединение 1545: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-[(E)-N-метокси-С-метил-карбонимидоил]фенил]-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,06 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,56 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,52-2,51 (м, 3H), 2,18 (с, 3H). m/z : 500,0 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=4,09$ MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

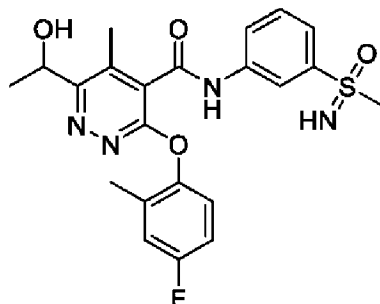
Соединение 1546: метил-3-[[3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]бензоат



^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -63,30. m/z : 487,1 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,57$ MET-

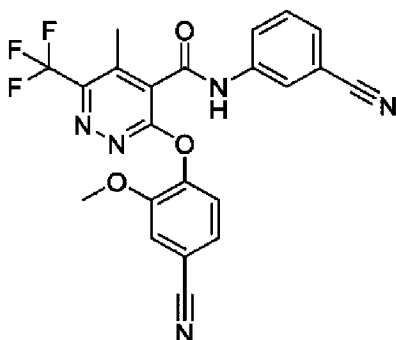
uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH)

Соединение 1547: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(1-гидроксиэтил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



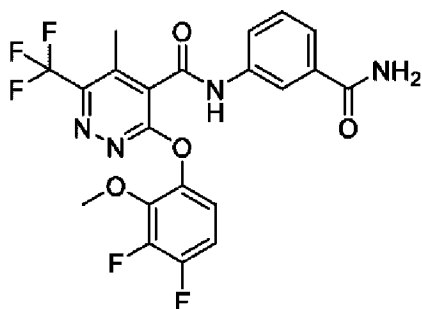
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ , 8,46 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,9, 4,9$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=9,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 5,23 (кв, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,61 (д, $J=6,6$ Гц, 3H) 3 обмениваемых H не видны. m/z : 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,25 MET-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH)

Соединение 1548: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-цианофенил)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,65 (дт, $J=15,6, 7,7$ Гц, 3H), 7,57 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H). m/z : 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,52 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

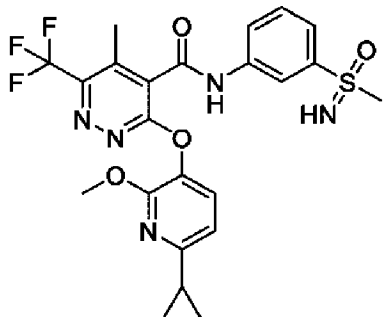
Соединение 1549: N-(3-карбамоилфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-5-метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 8,18 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,01 (ушир.с,

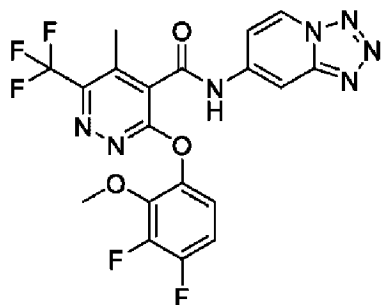
1H), 7,81 (ддд, J=8,1, 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (ушир.с, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,24 (ддд, J=9,3, 5,2, 1,9 Гц, 1H), 3,83-3,79 (м, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H). m/z: 483,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,09 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Соединение 1550: 3-[(6-циклопропил-2-метокси-3-пиридил)окси]-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



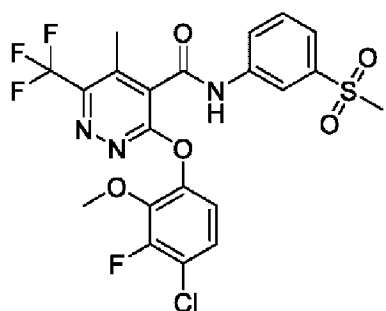
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,46-8,43 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,59-2,55 (м, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H). m/z: 522,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,48 MET-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH).

Соединение 1551: 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(тетразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,18-7,01 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,61 (с, 3H). m/z: 481,9 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,98 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

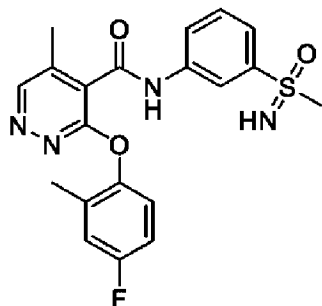
Соединение 1552: 3-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,40 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц,

1H), 7,79-7,66 (м, 2H), 7,45 (дд, J=9,0, 7,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 3,80 (д, J=1,2 Гц, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,57-2,52 (м, 3H). m/z: 534,1, 536,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,65 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Соединение 1553: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид

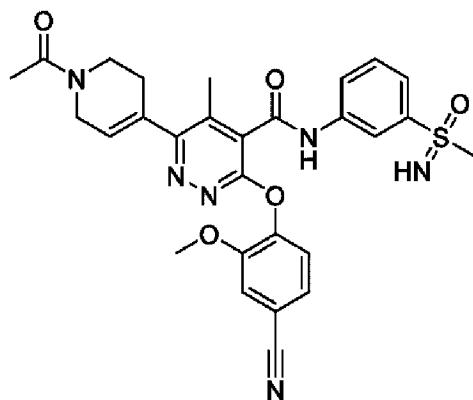


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,10 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,08-3,05 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,10 (с, 3H) m/z: 414,9 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,19 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 80

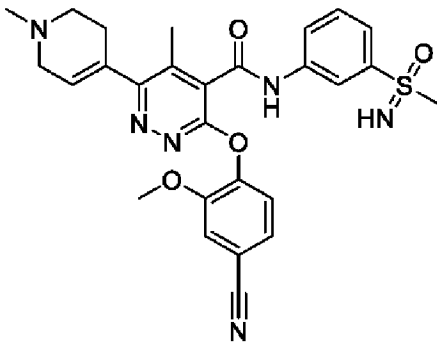
Соединения 1554, 1555 и 1556 получали способом, аналогичным описанному в примере 77, с использованием взаимодействия 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-иод-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид с соответствующими боронатами или бороновыми кислотами.

Соединение 1554: 6-(1-ацетил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



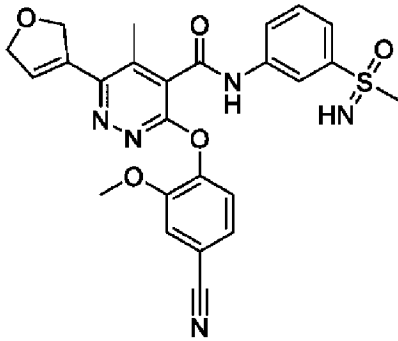
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,86-7,78 (м, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (с, 2H), 6,05-5,96 (м, 1H), 4,31-4,22 (м, 2H), 3,89-3,76 (м, 5H), 3,17 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18 (2 x s, amide rotamers, 3H), 2 обменяемых H не видны. m/z: 561,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,05 MET-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH)

Соединение 1555: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (с, 2H), 5,95 (дт, $J=2,5, 1,1$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,27-3,19 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,77 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,44 (с, 3H). 2 обмениваемых H не видны. m/z : 533,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,20$ МЕТ-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH).

Соединение 1556: 3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-5-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид

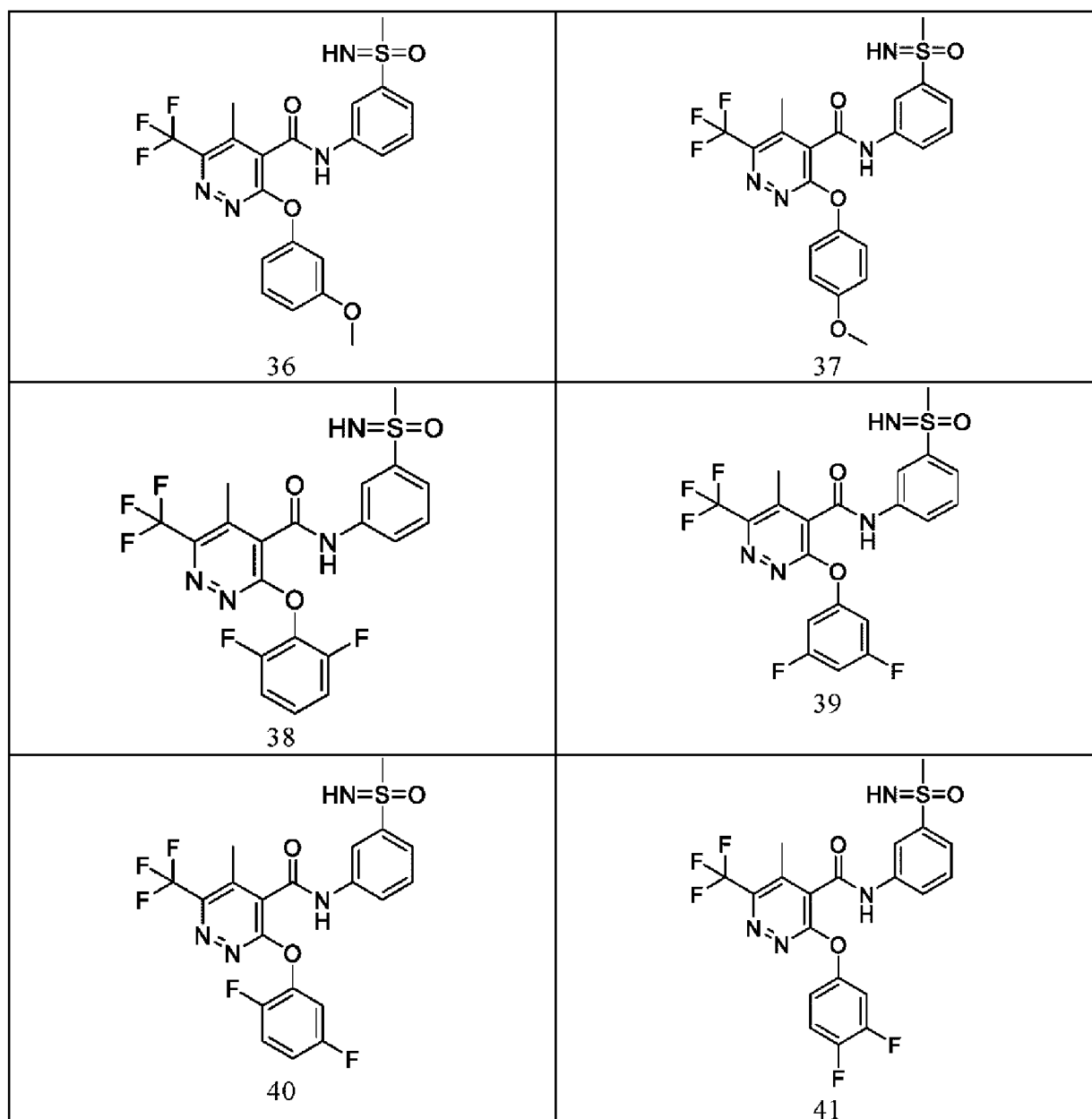


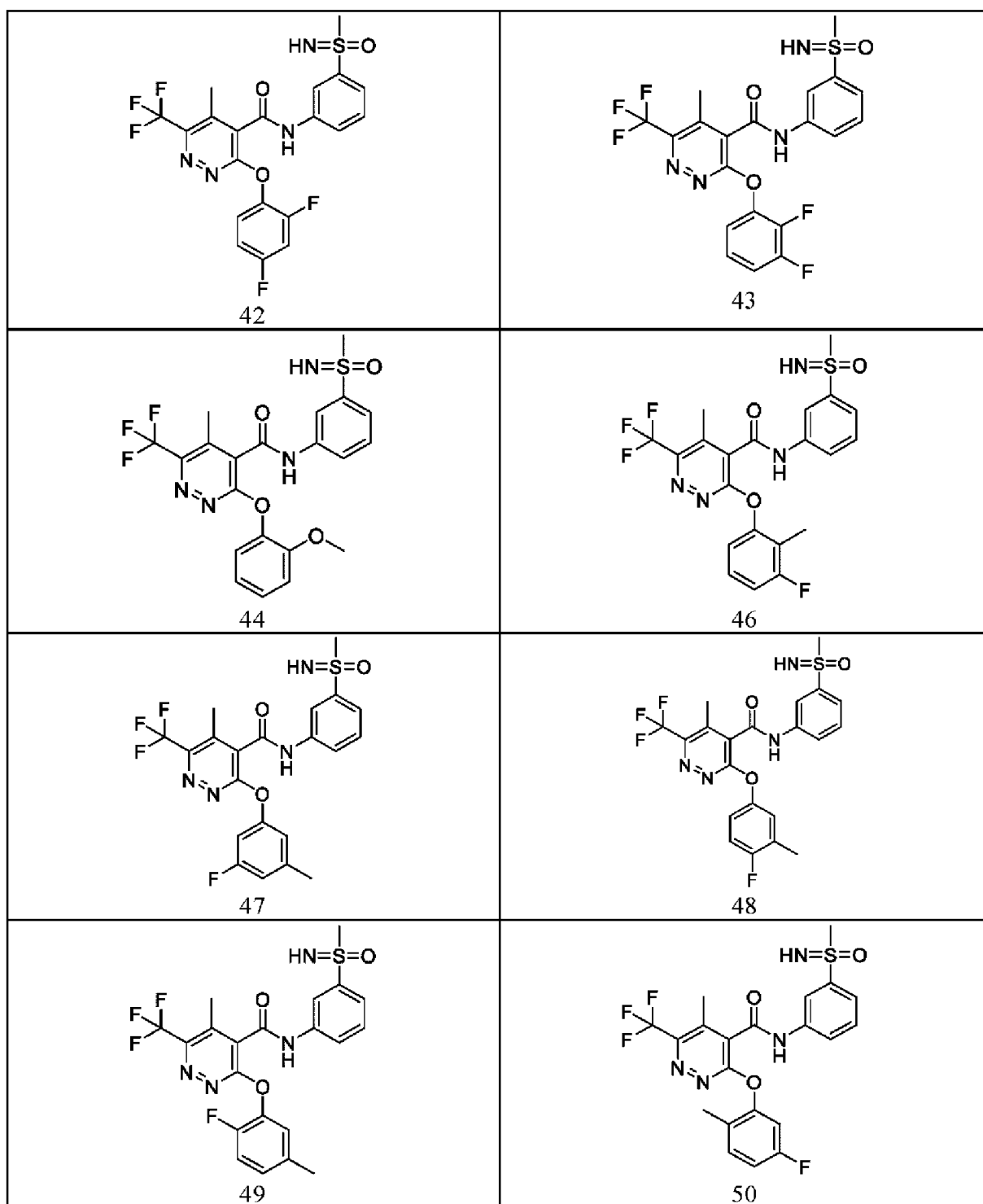
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,01-7,92 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (с, 2H), 6,70-6,62 (м, 1H), 5,13 (тд, $J=4,7, 2,1$ Гц, 2H), 4,94 (тд, $J=4,7, 1,9$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,60 (с, 3H) 2 обмениваемых H не видны. m/z : 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,24$ МЕТ-uPLC-AB-107 (7 мин, высокий pH).

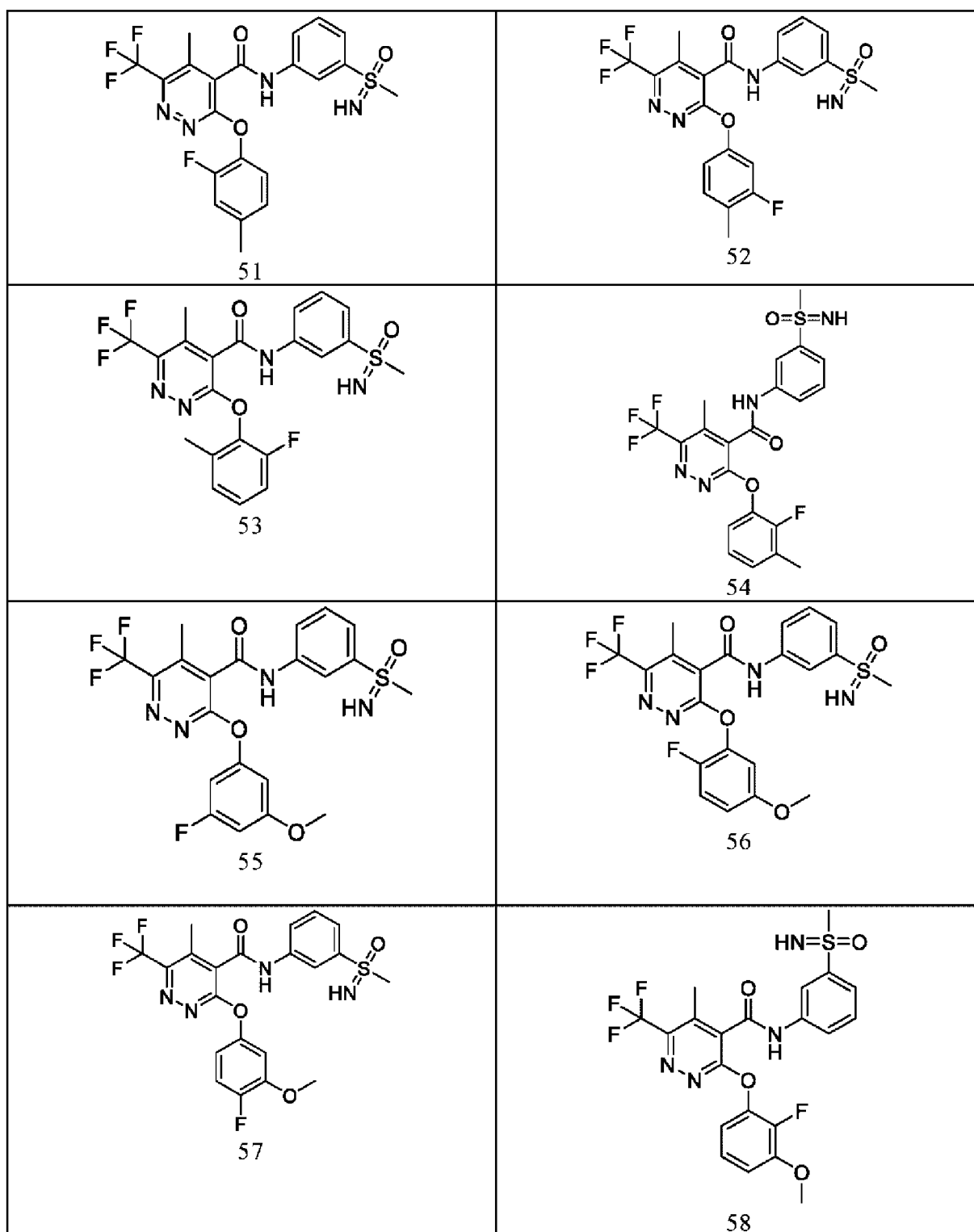
Пример 81

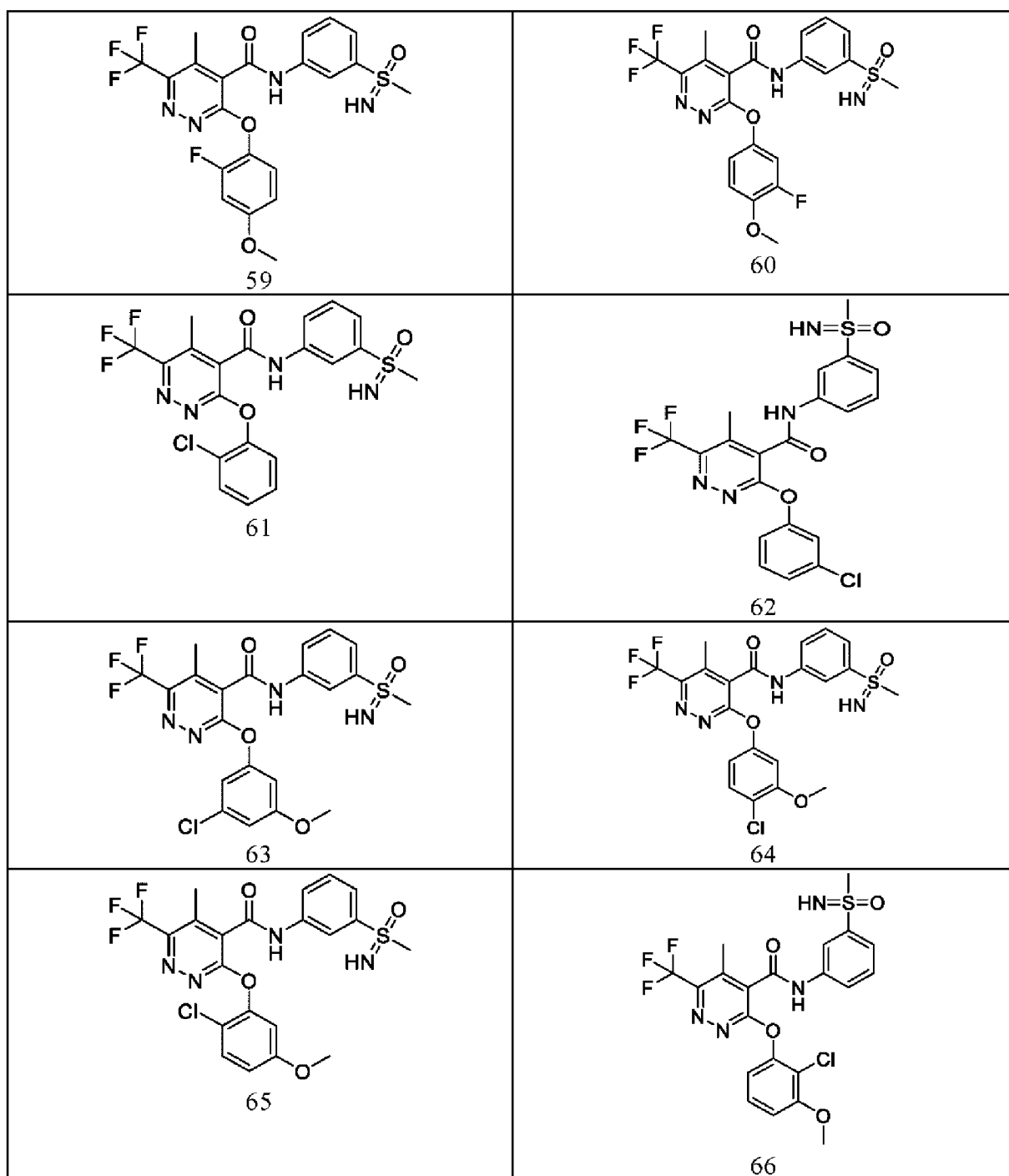
Примеры соединений по изобретению представлены ниже. Номер каждого соединения указан непосредственно под его структурной формулой.

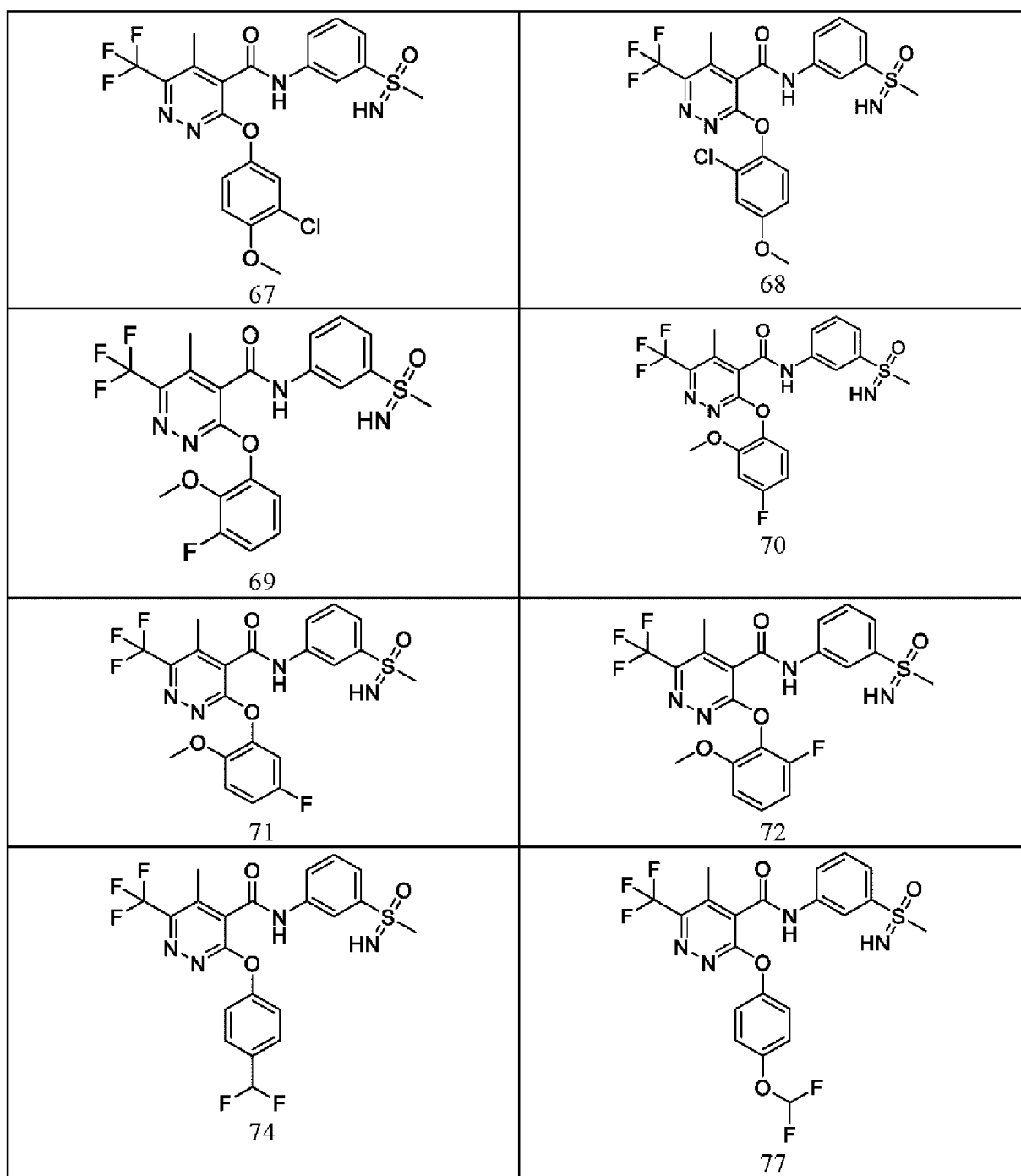
Таблица 14

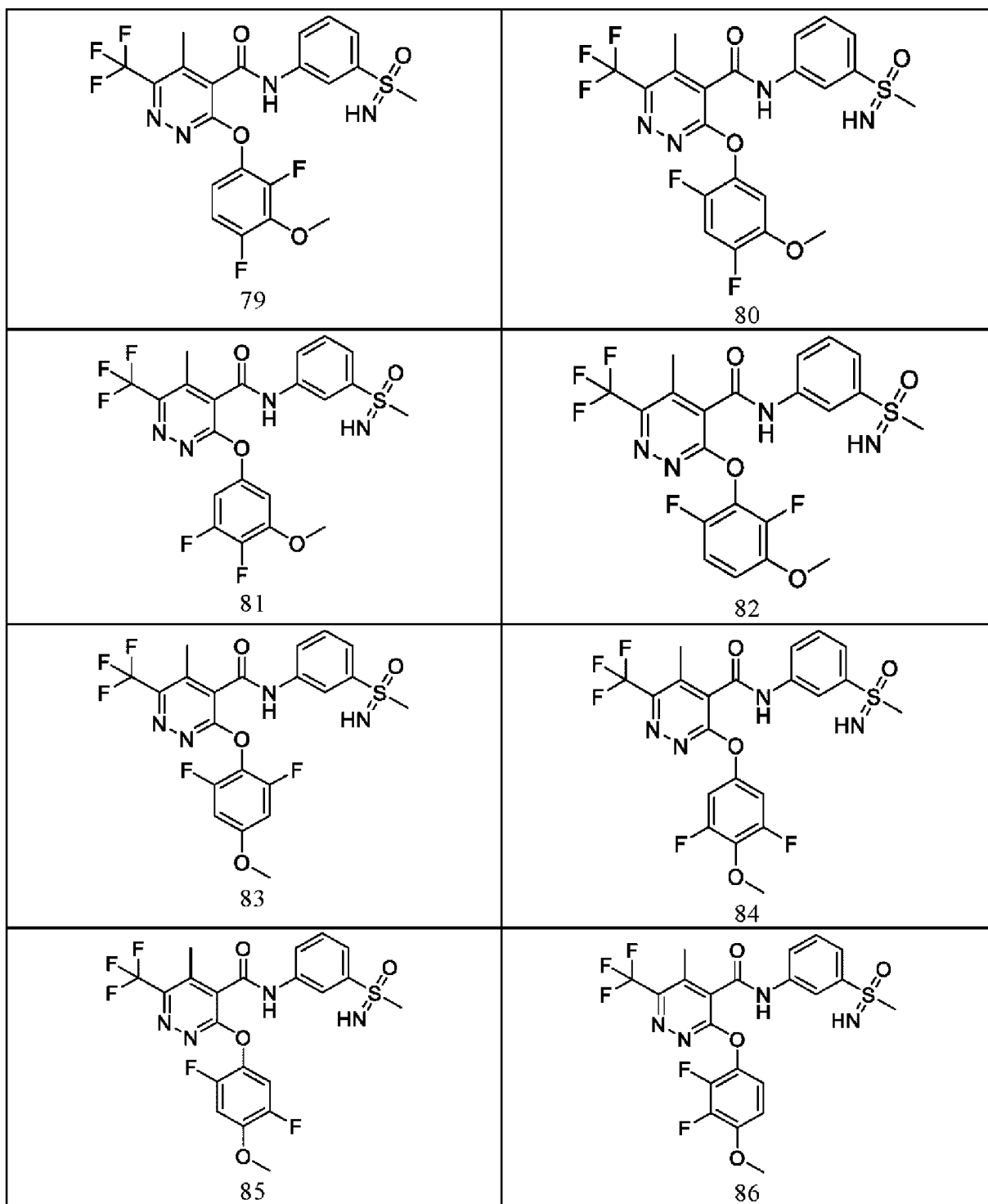


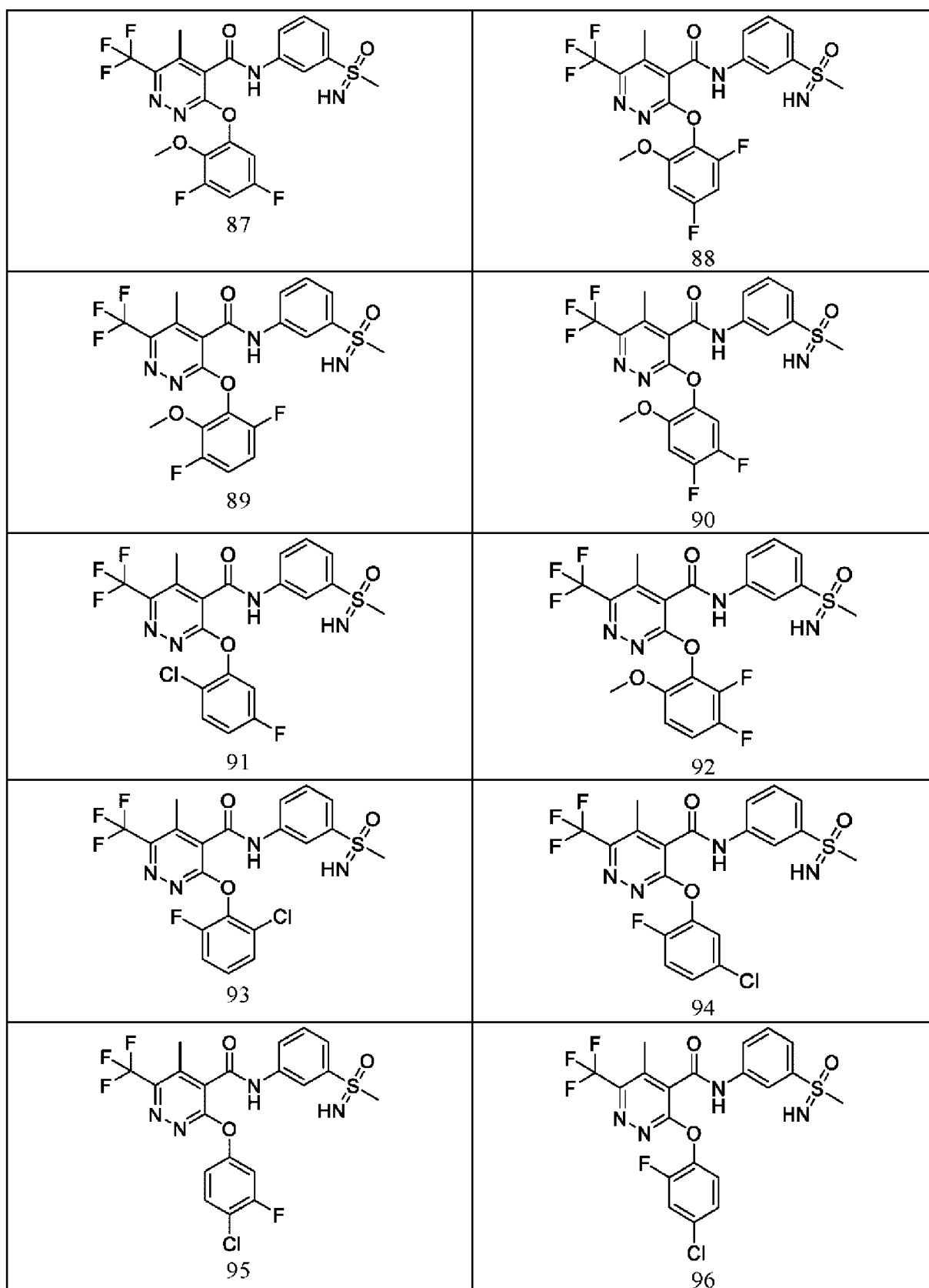


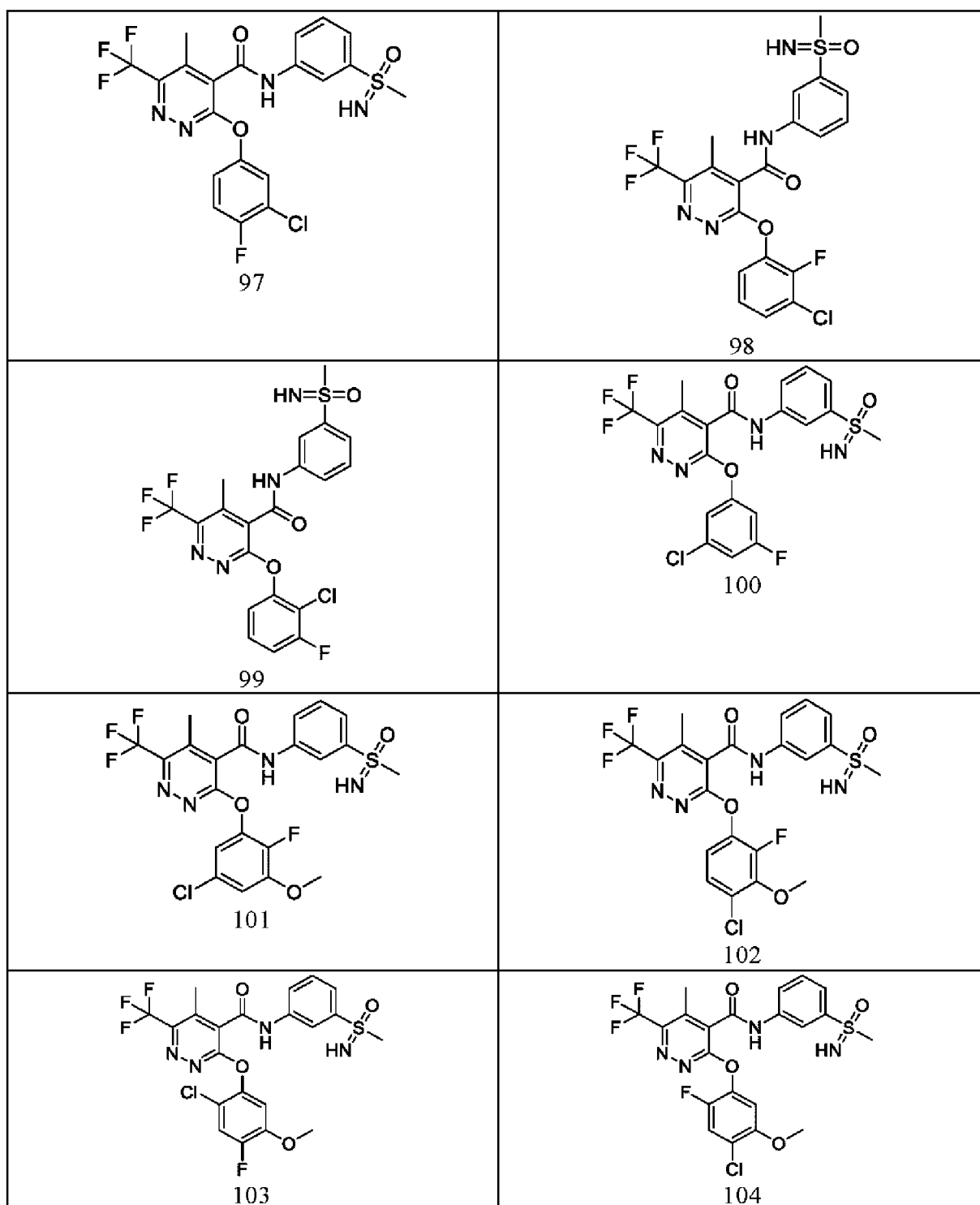


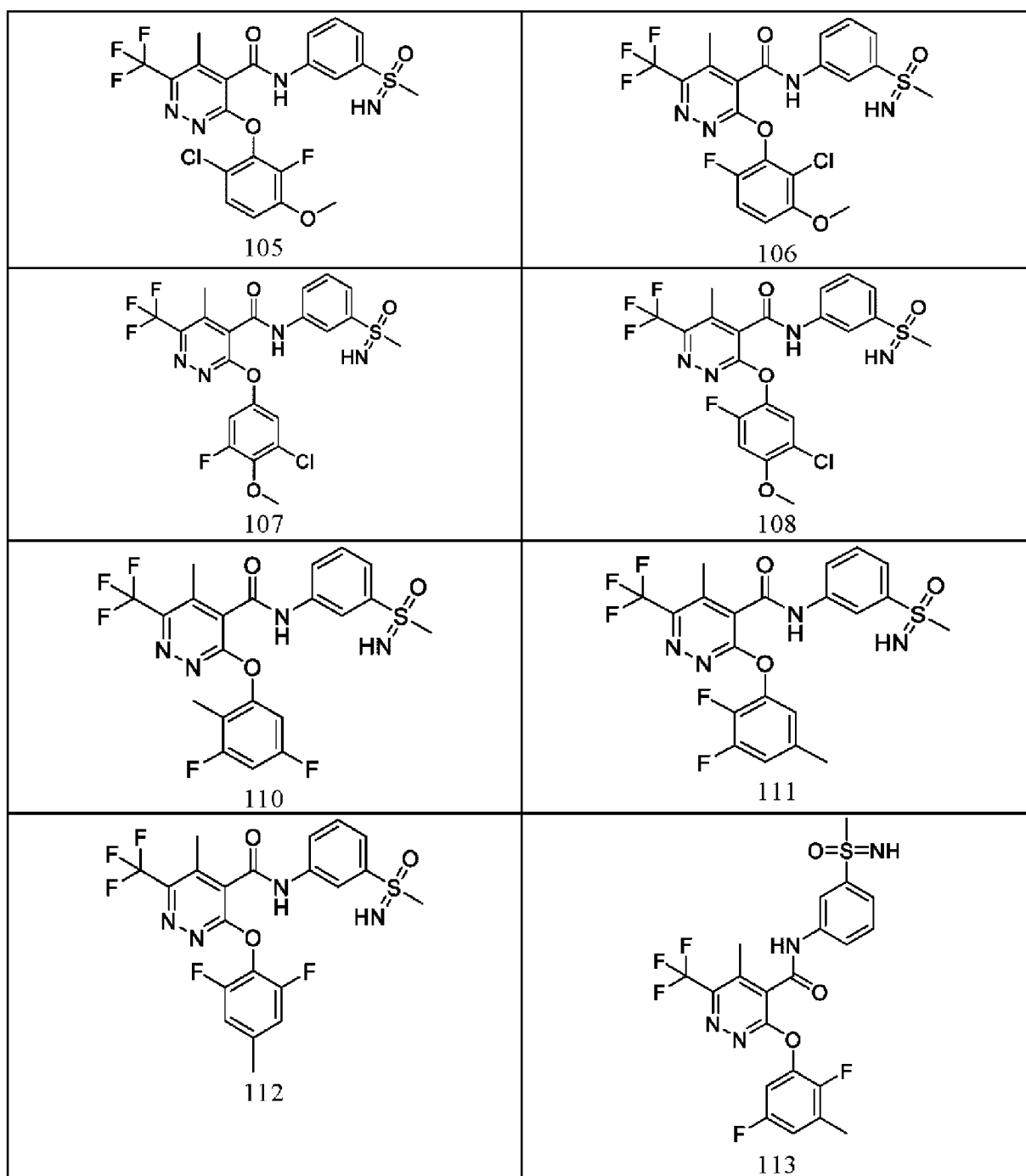


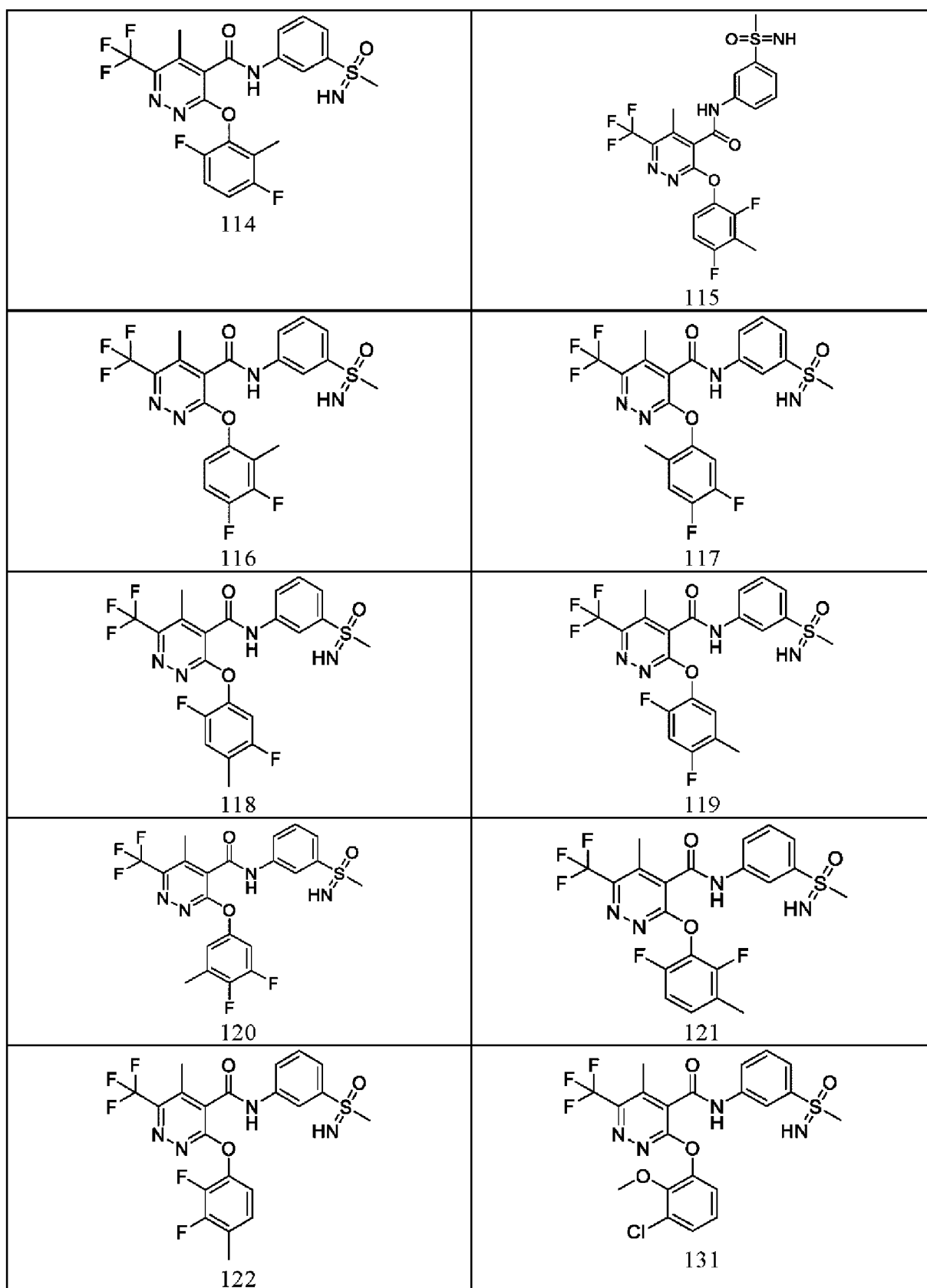


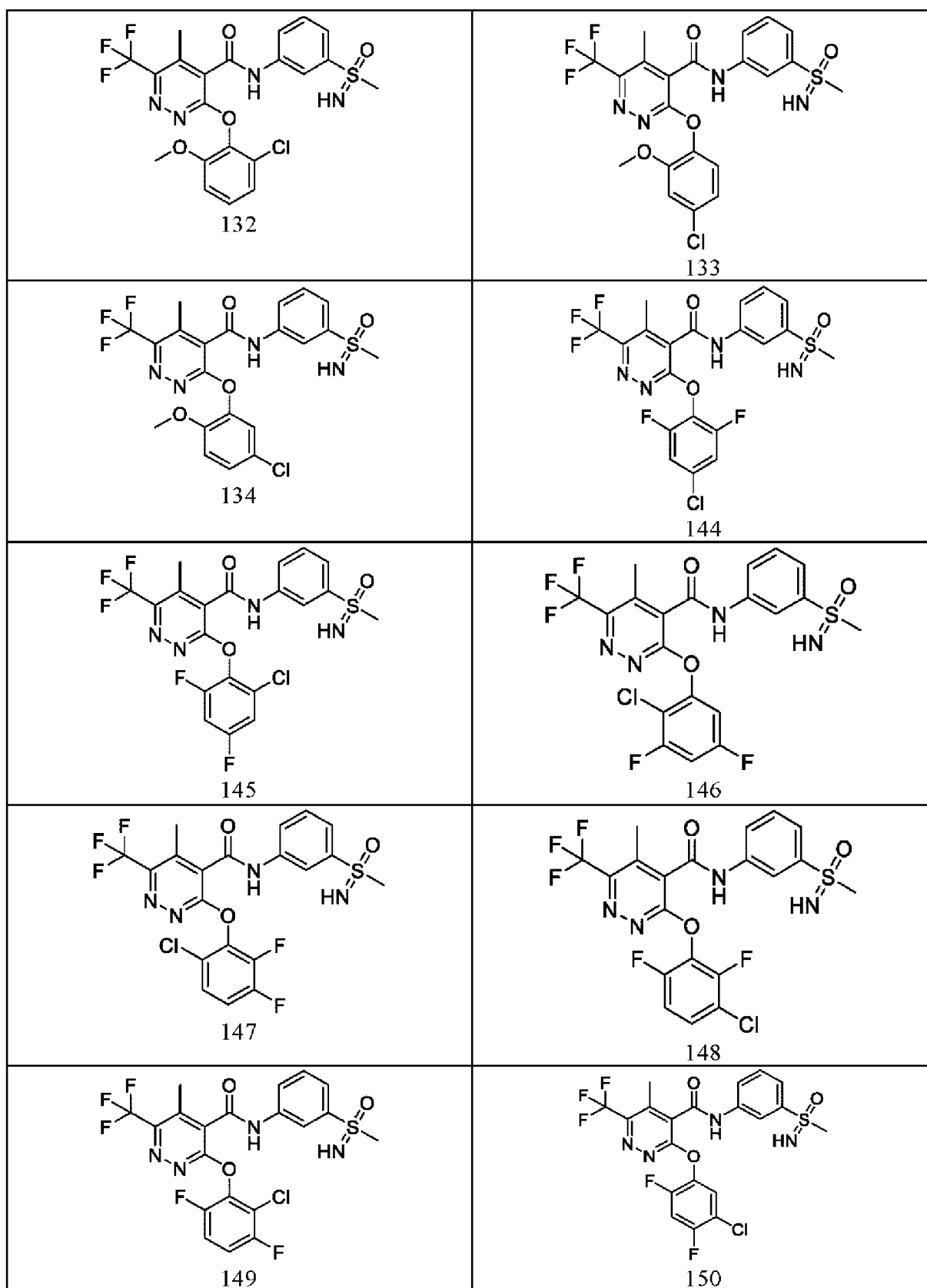


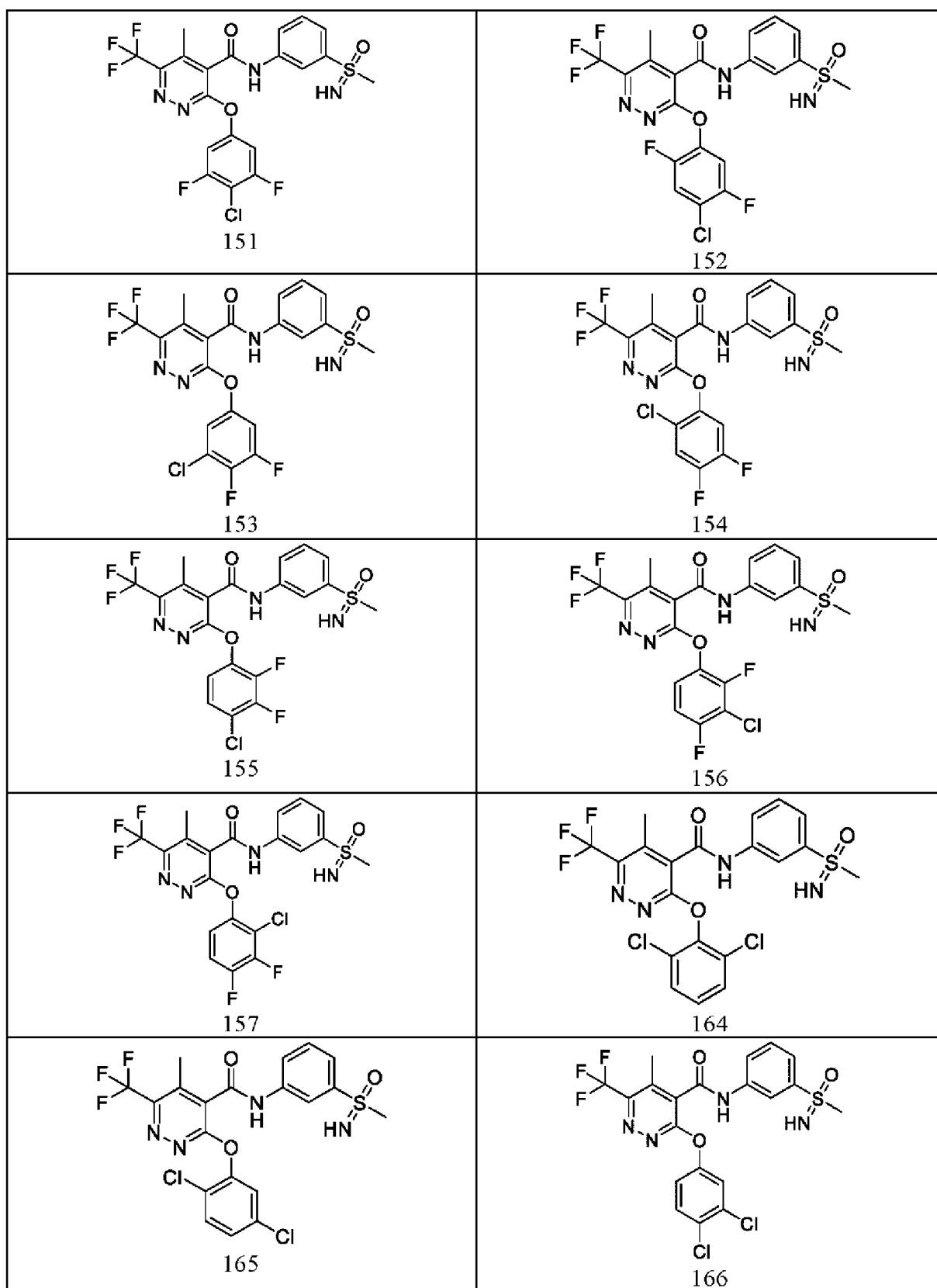


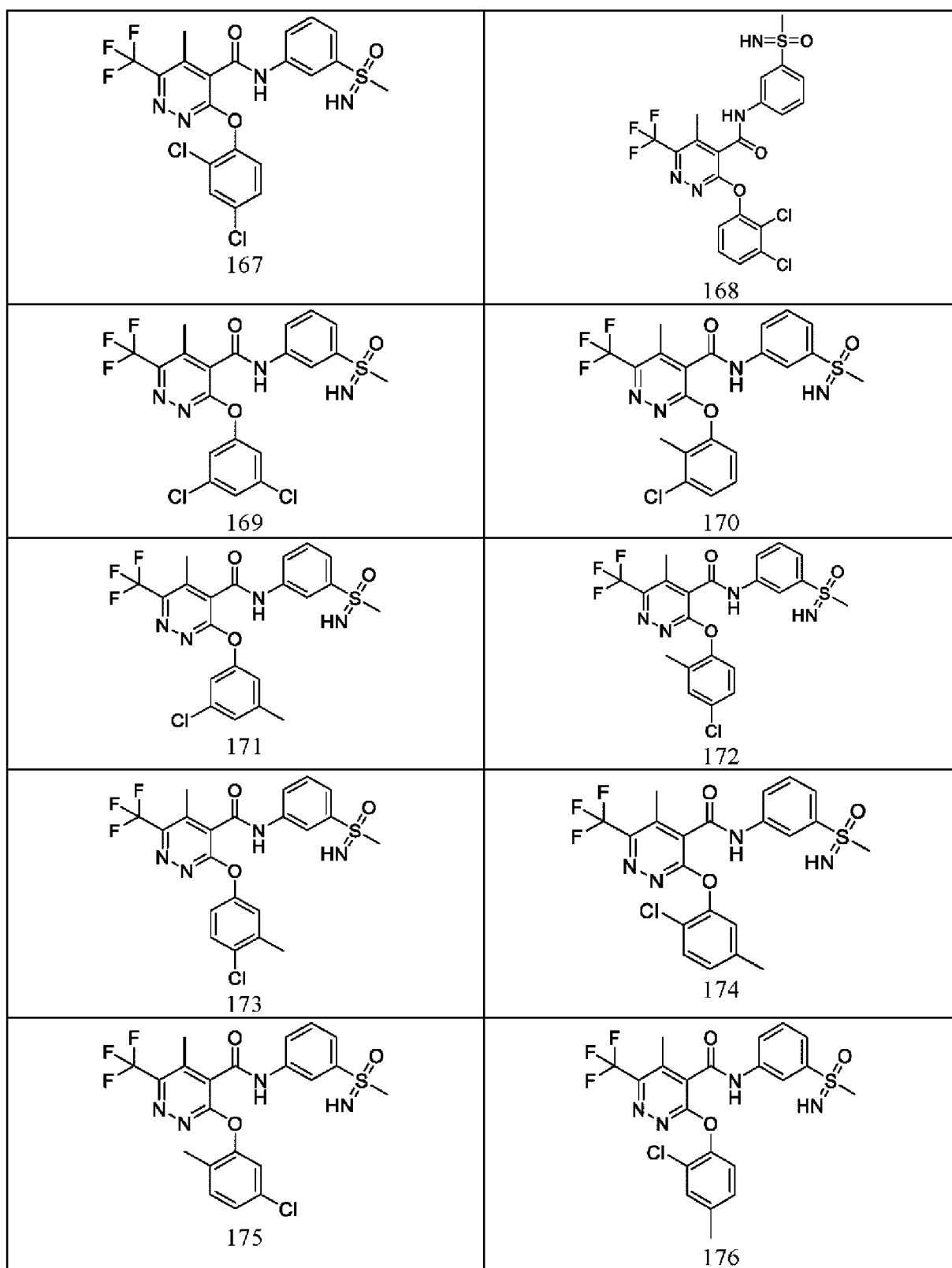


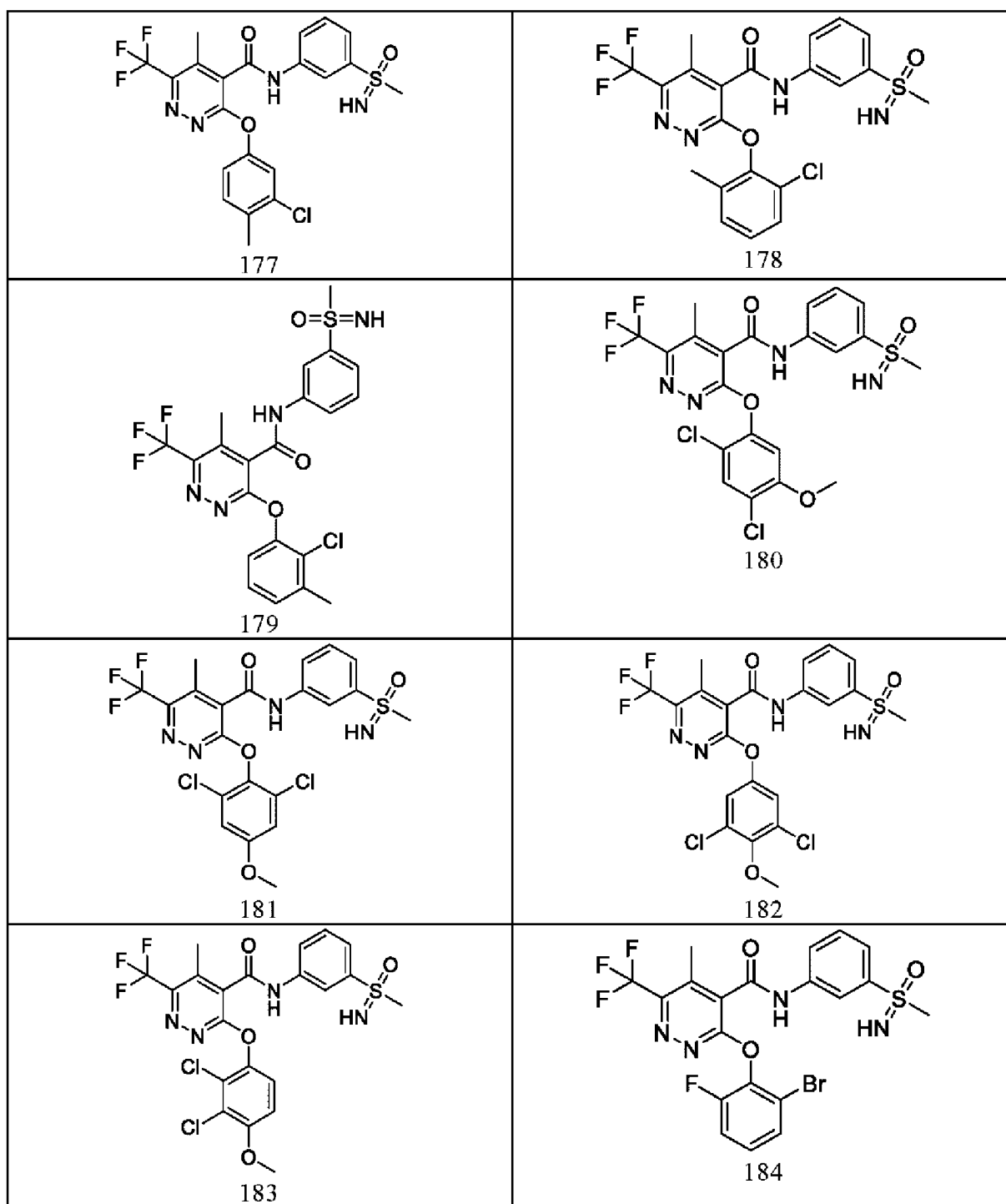


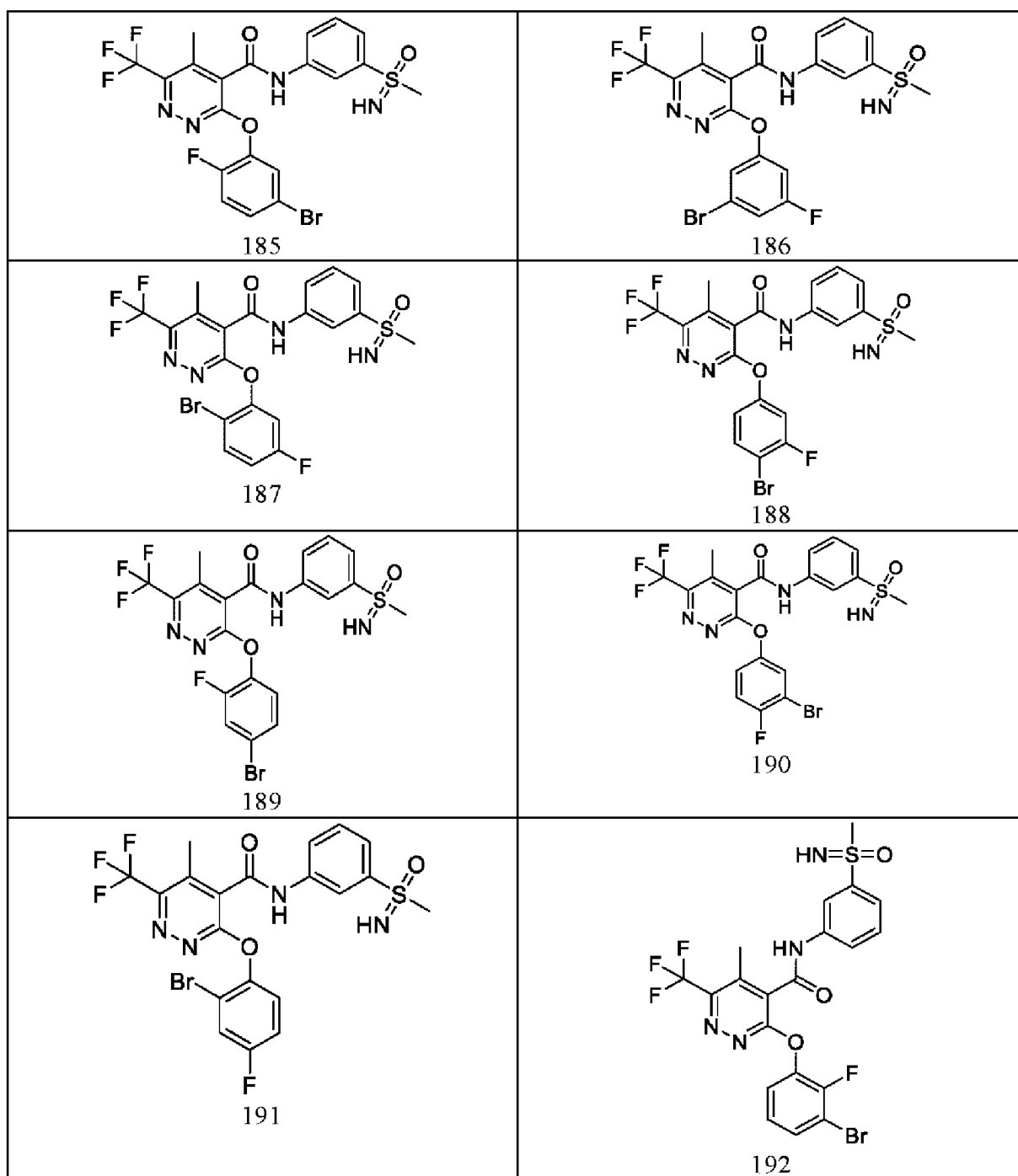


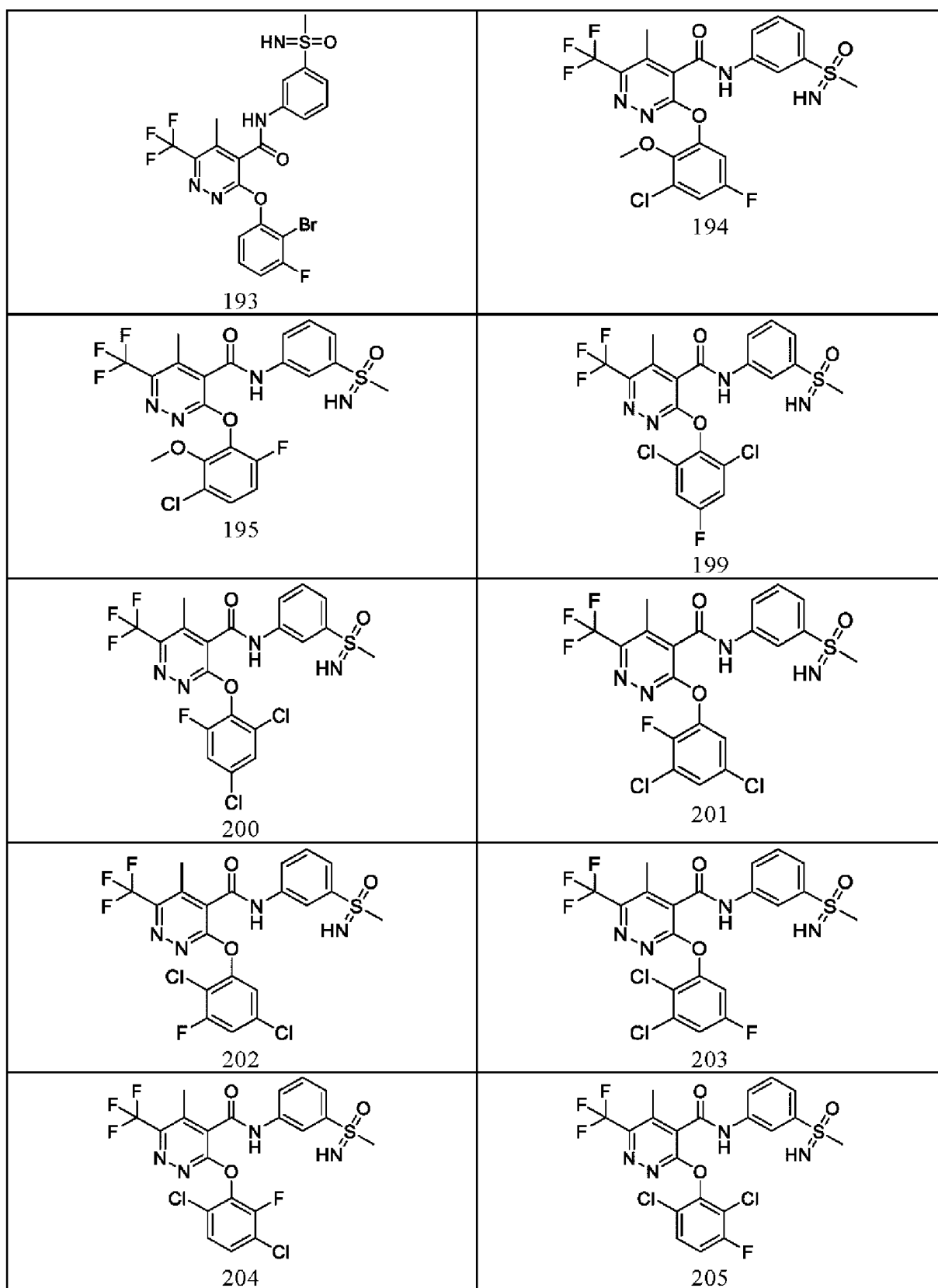


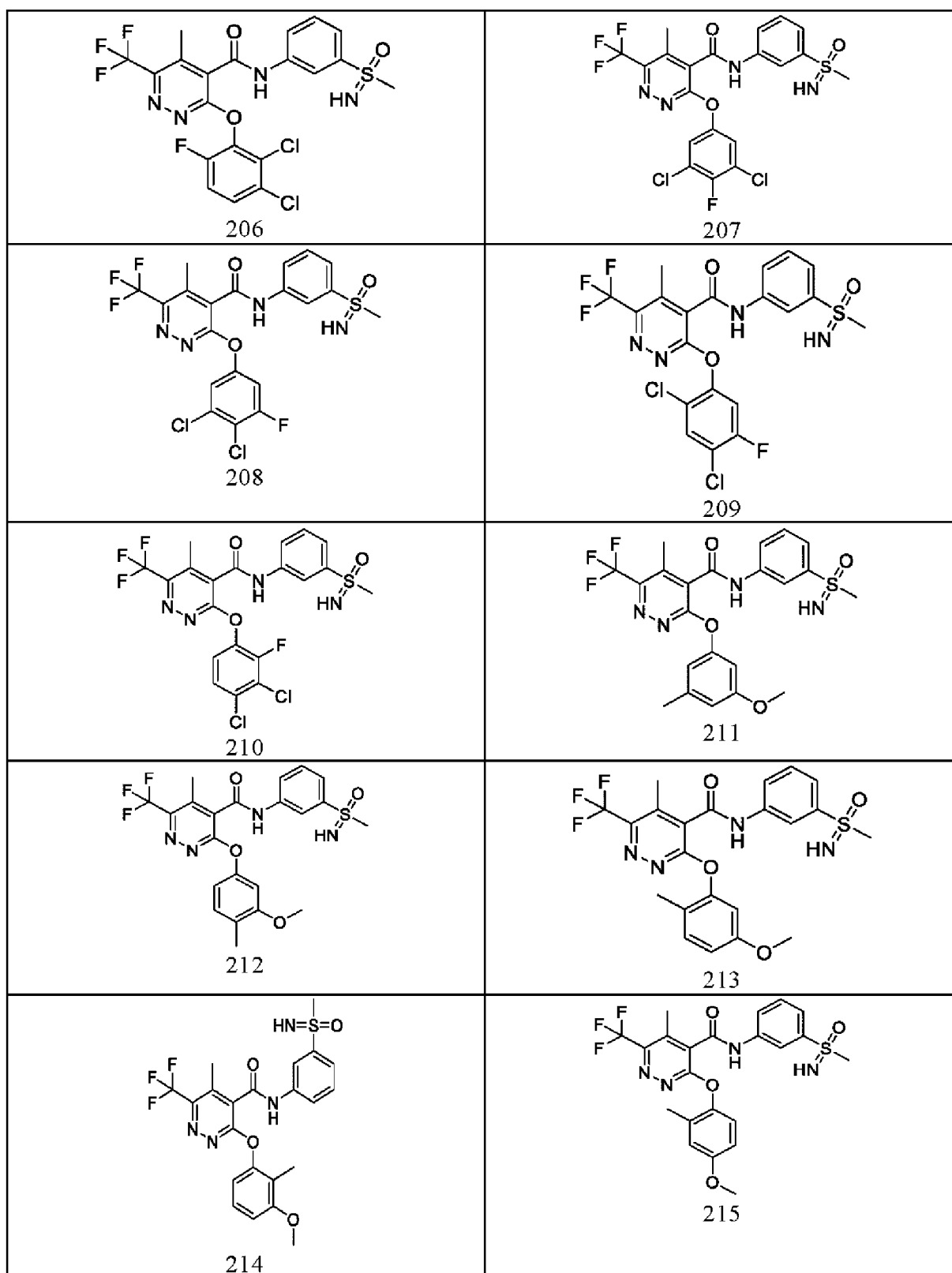


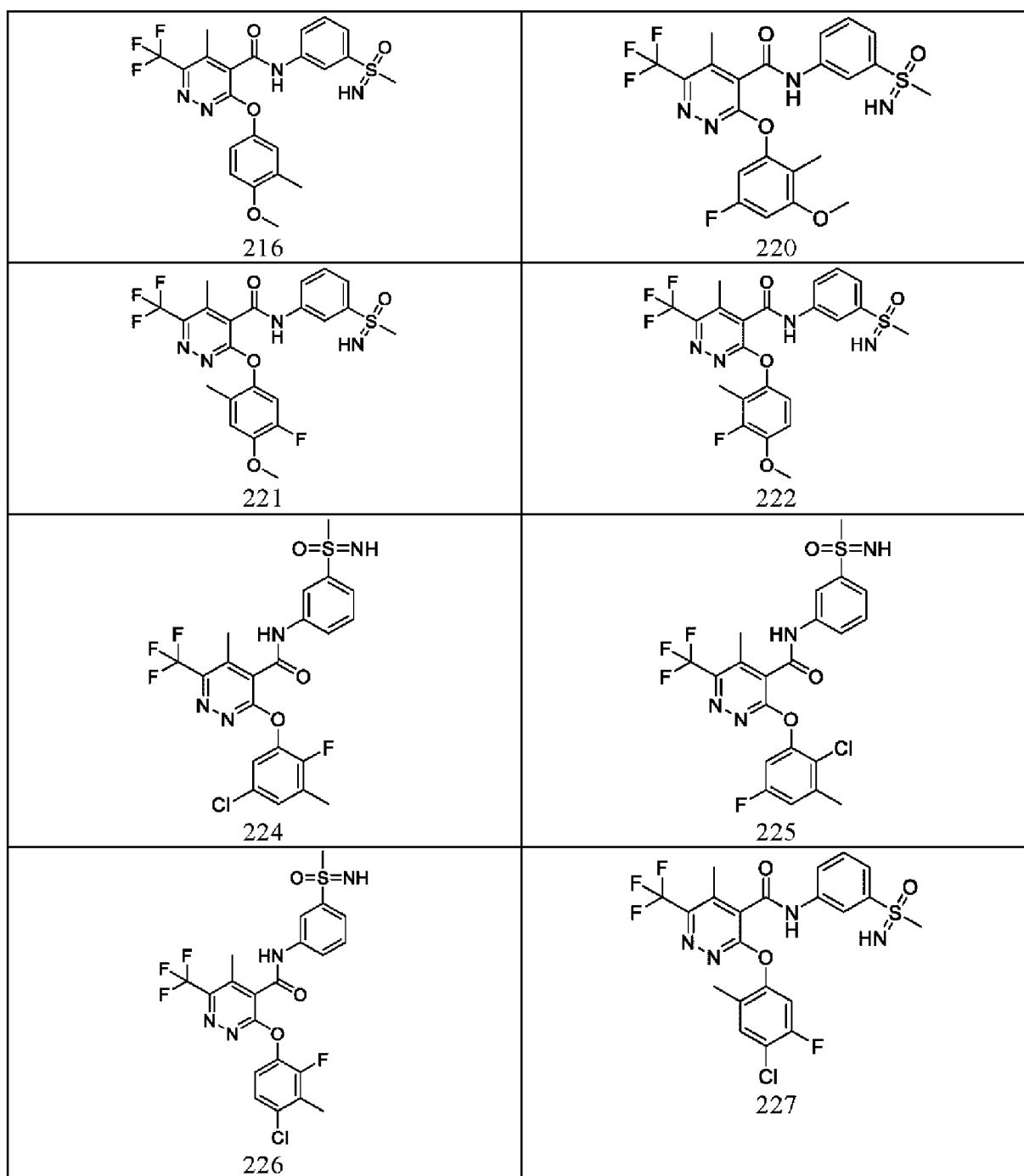


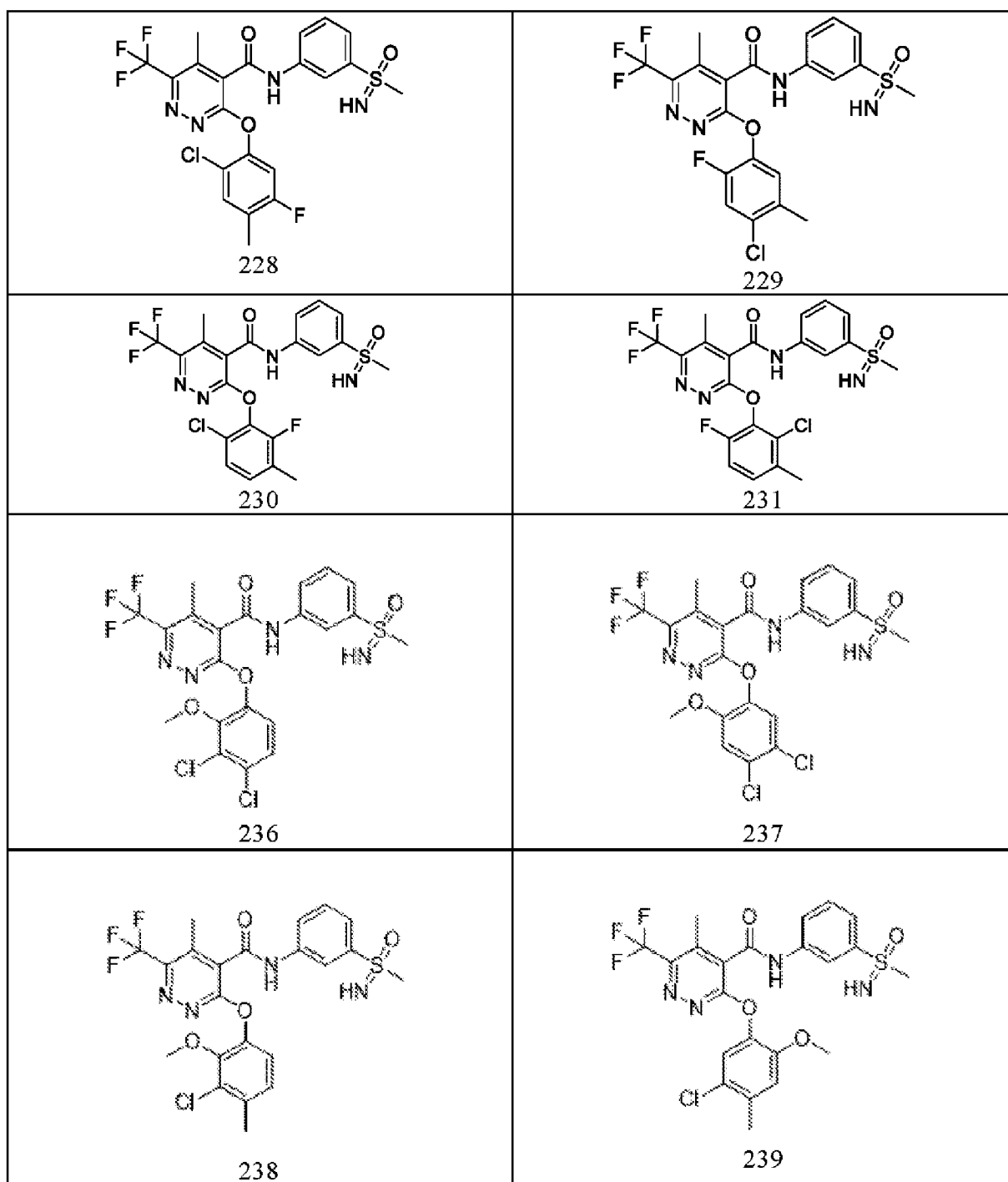


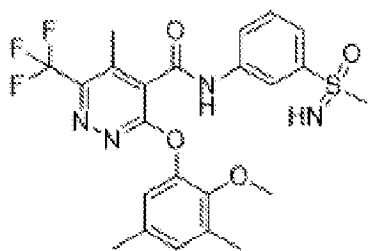




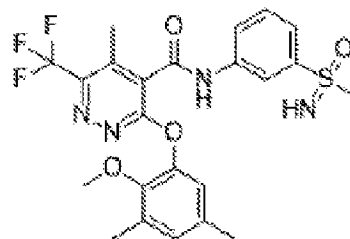




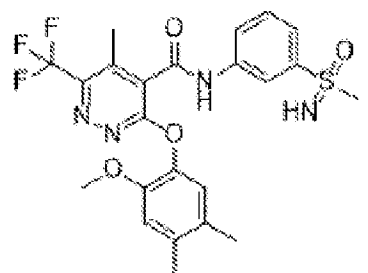




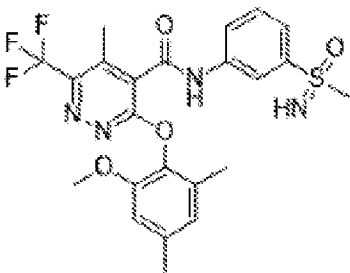
241



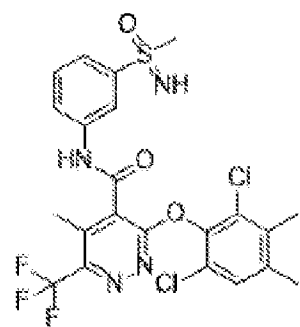
242



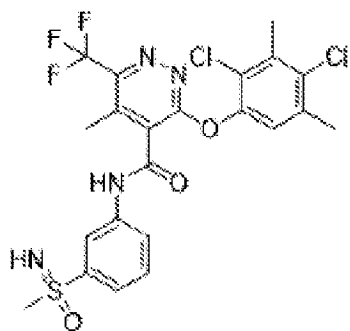
243



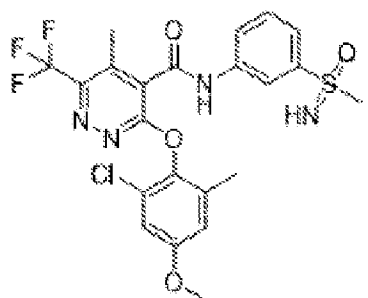
244



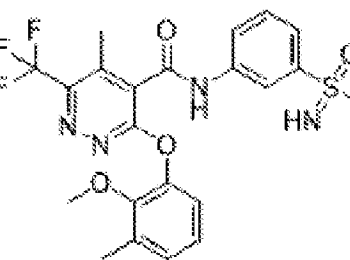
245



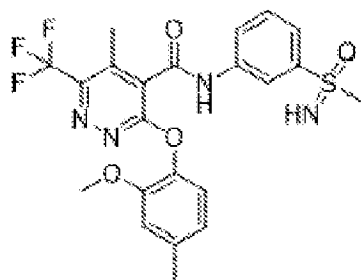
246



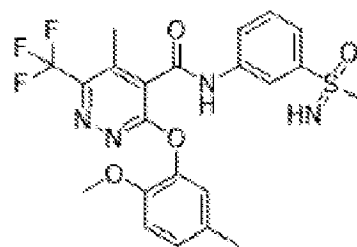
247



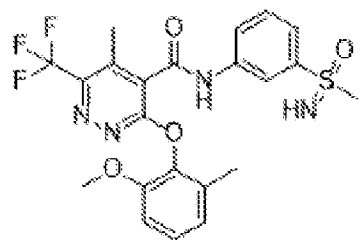
248



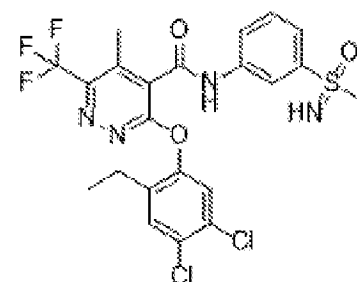
249



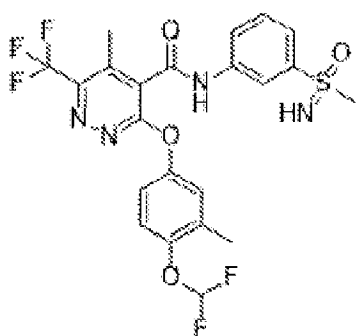
250



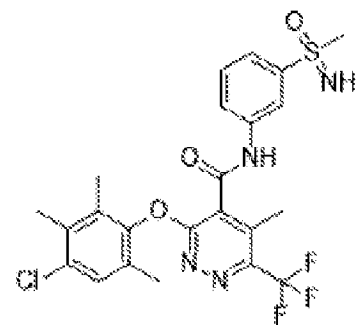
251



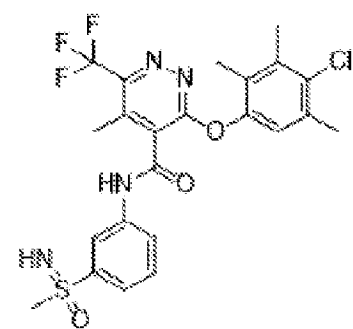
252



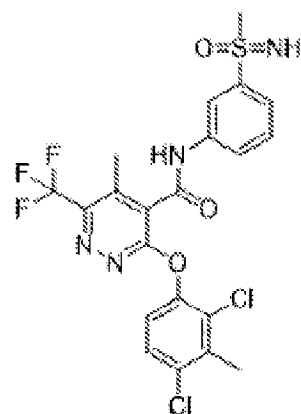
258



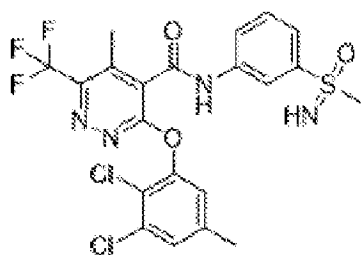
259



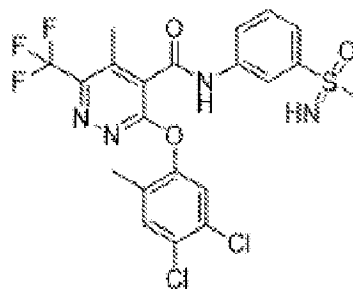
260



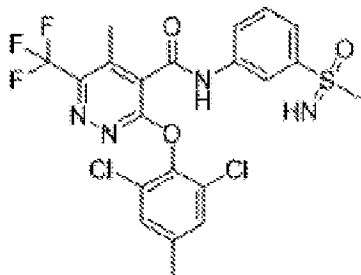
261



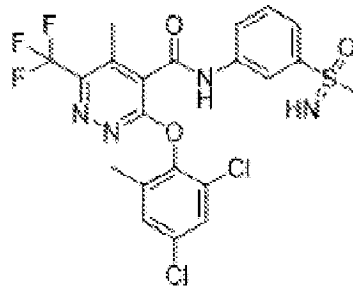
262



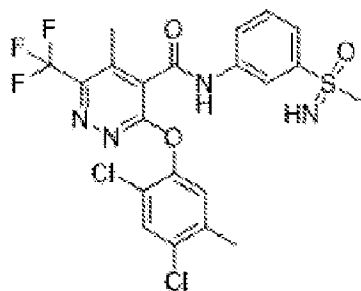
263



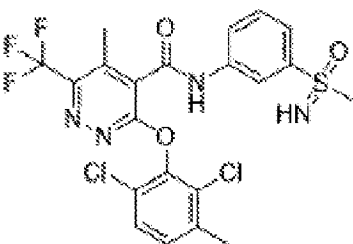
264



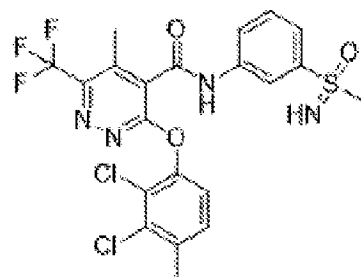
265



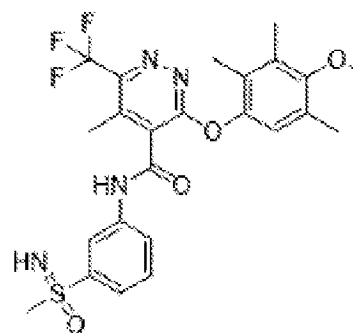
266



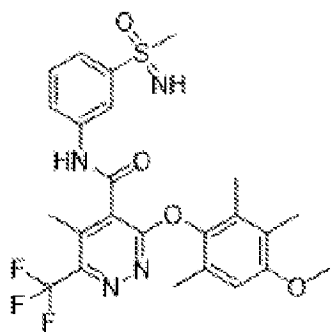
267



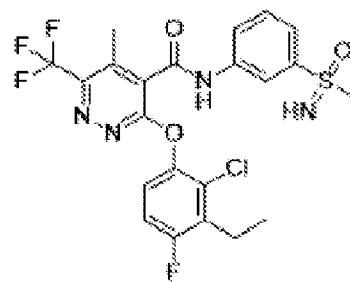
268



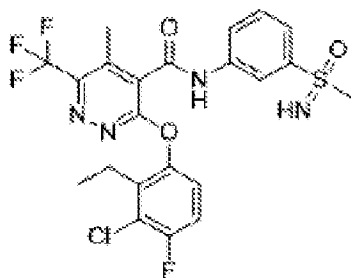
269



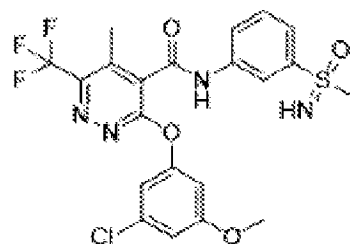
270



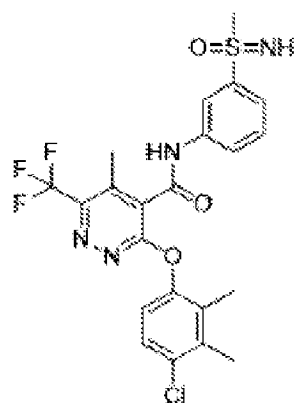
271



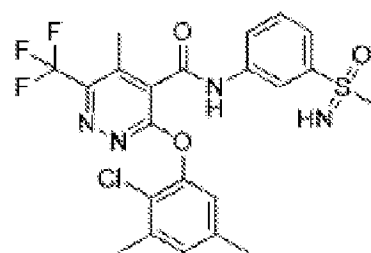
272



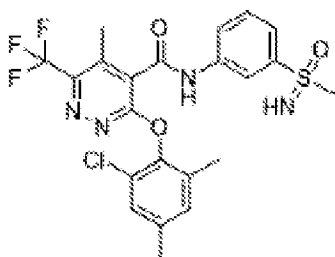
273



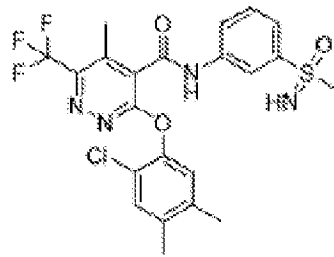
274



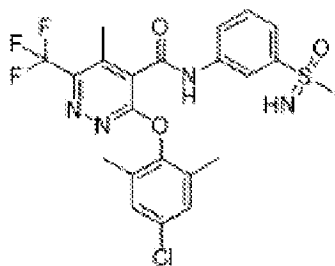
275



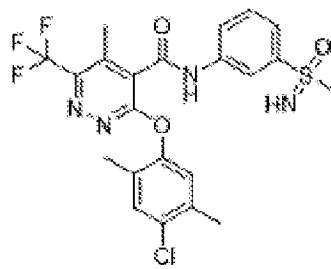
276



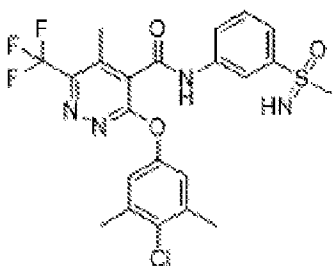
277



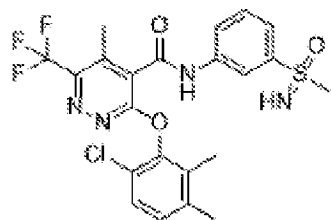
278



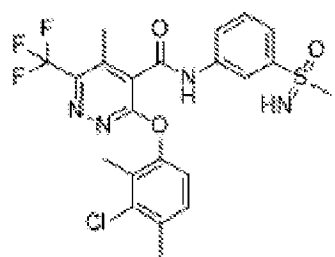
279



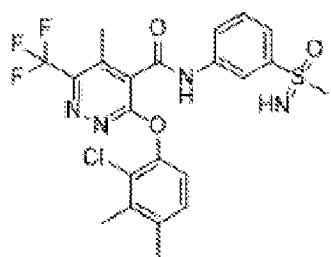
280



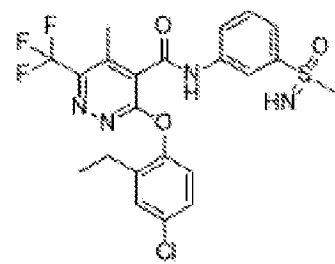
281



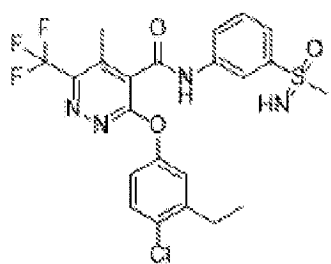
282



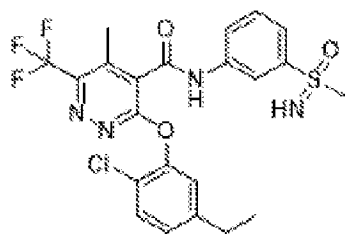
283



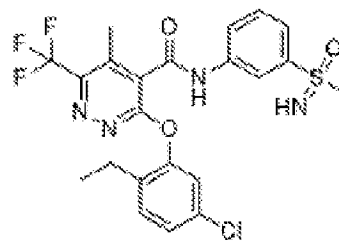
284



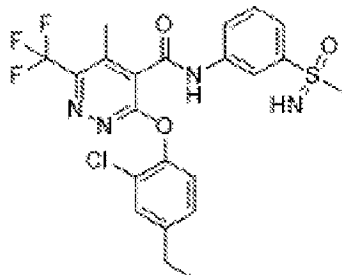
285



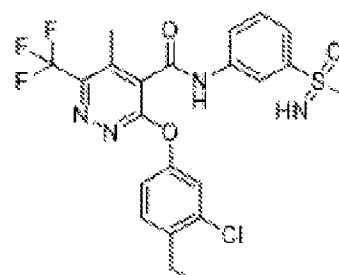
286



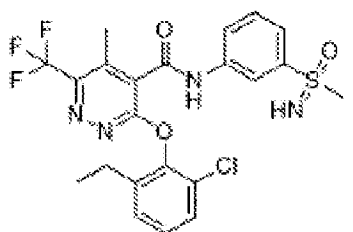
287



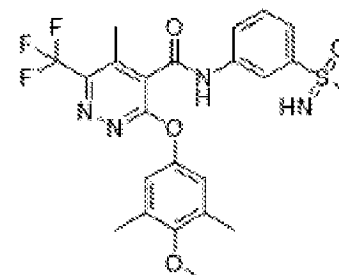
288



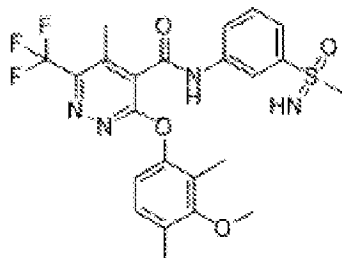
289



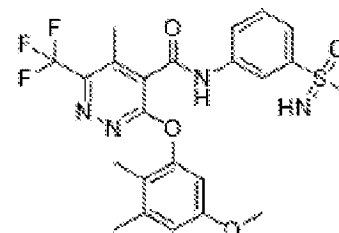
290



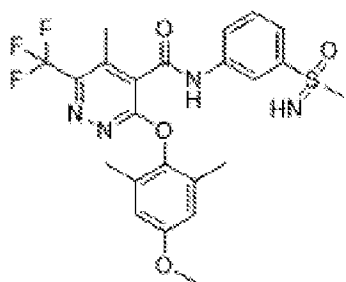
291



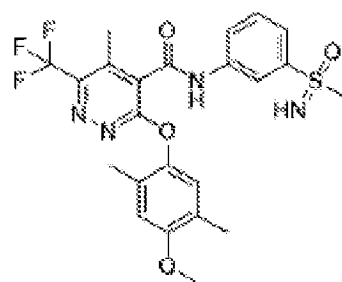
292



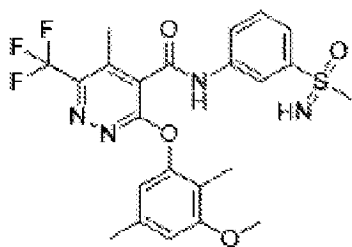
293



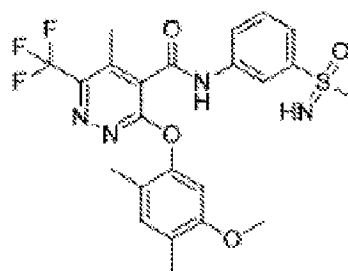
294



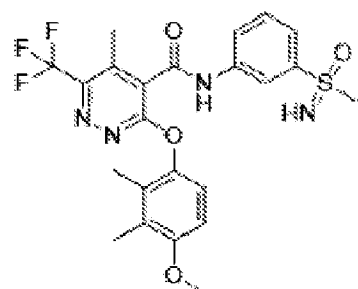
295



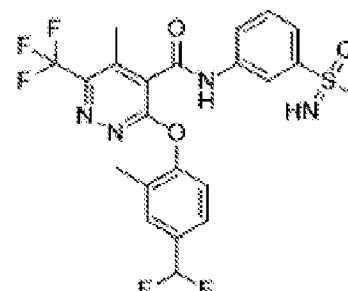
296



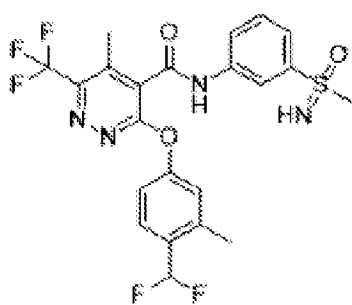
297



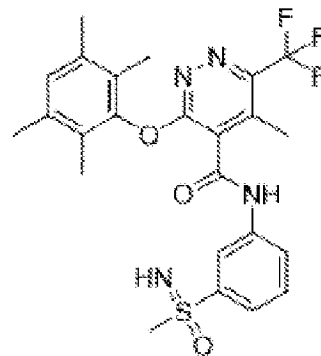
298



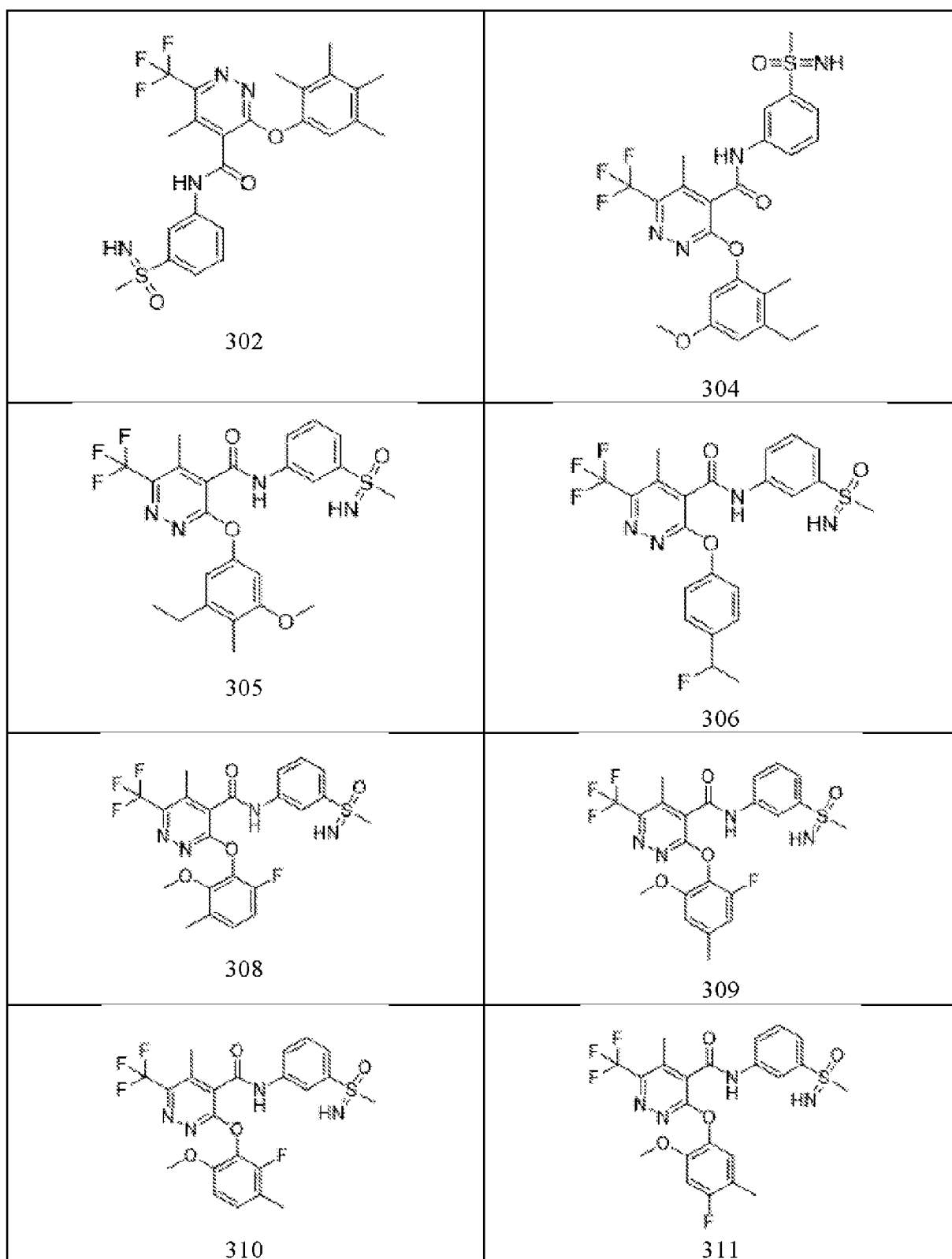
299

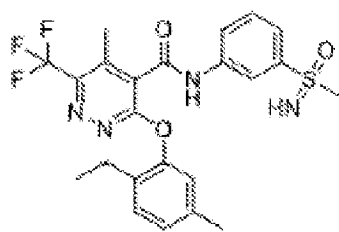


300

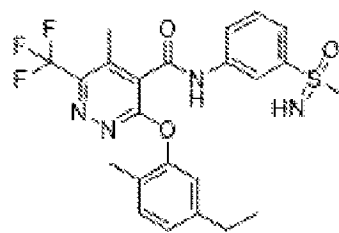


301

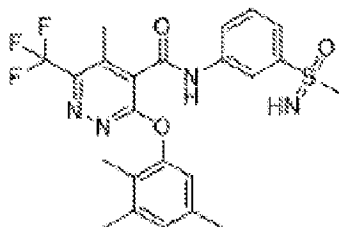




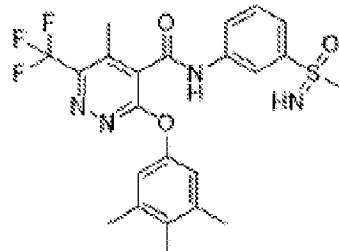
312



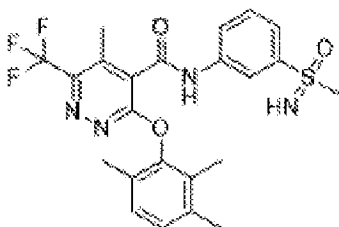
313



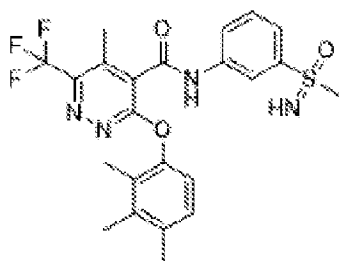
314



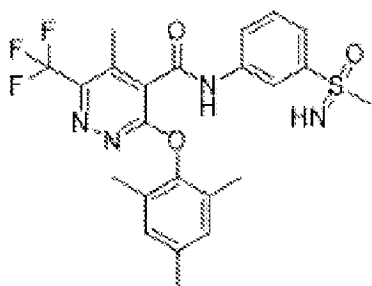
315



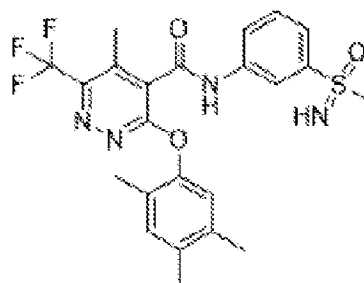
316



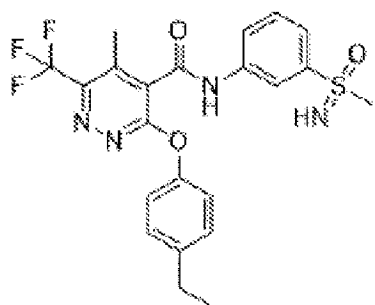
317



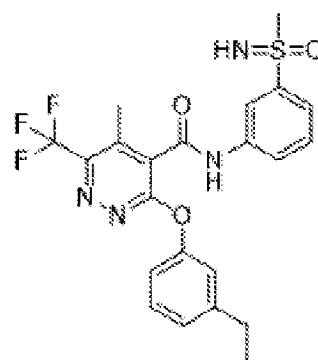
318



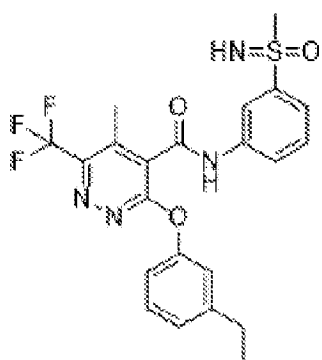
319



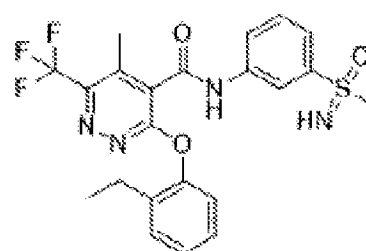
320



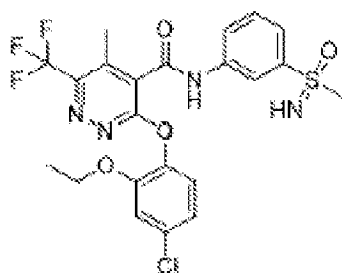
321



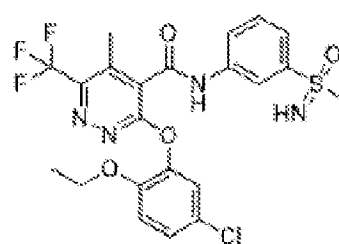
321



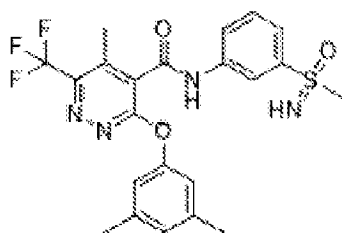
322



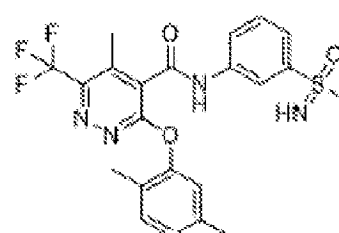
323



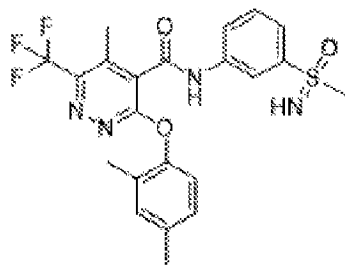
324



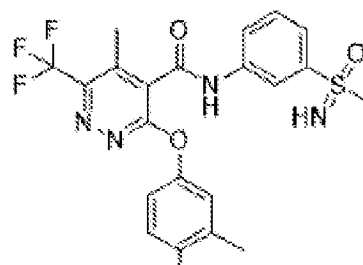
325



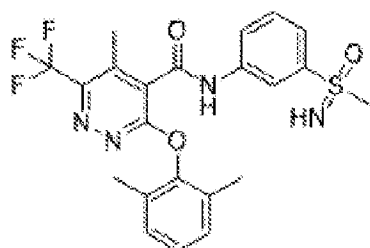
326



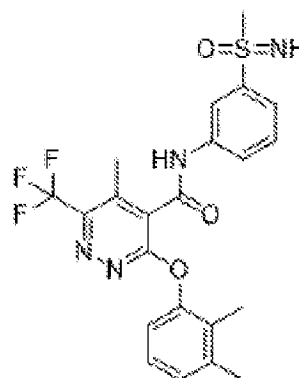
327



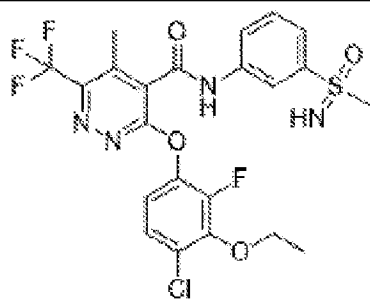
328



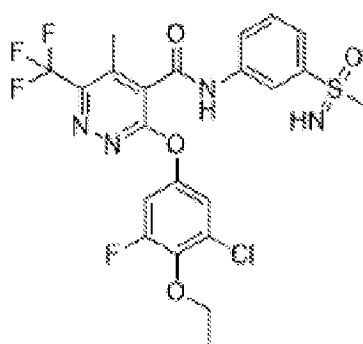
329



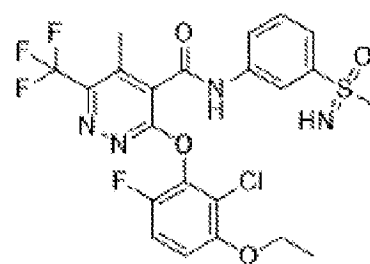
330



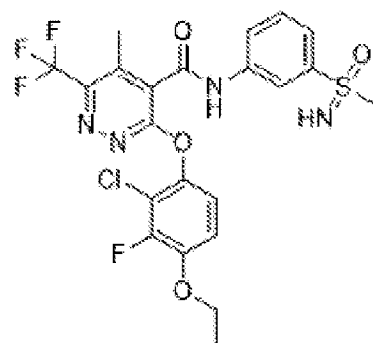
331



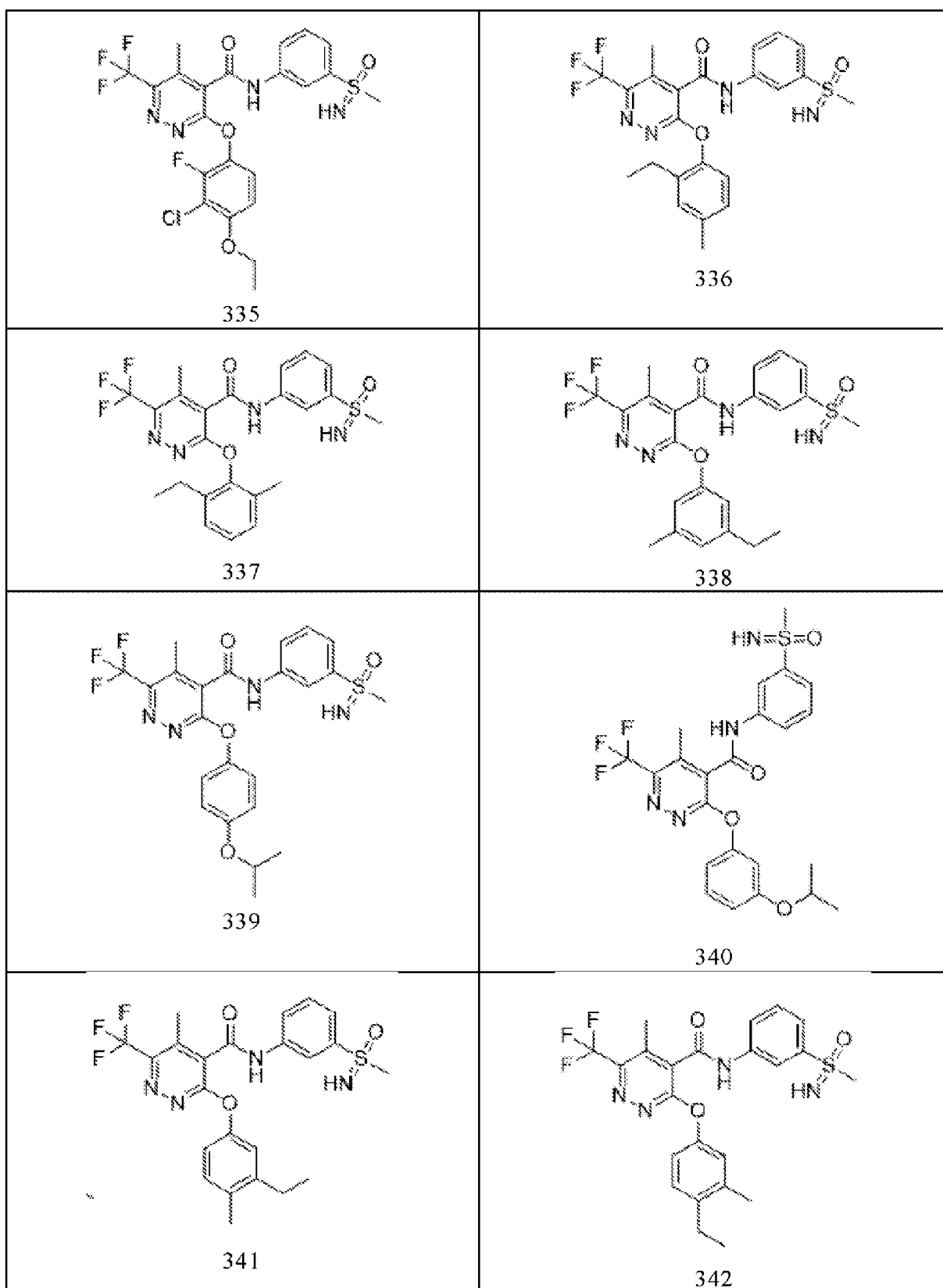
332

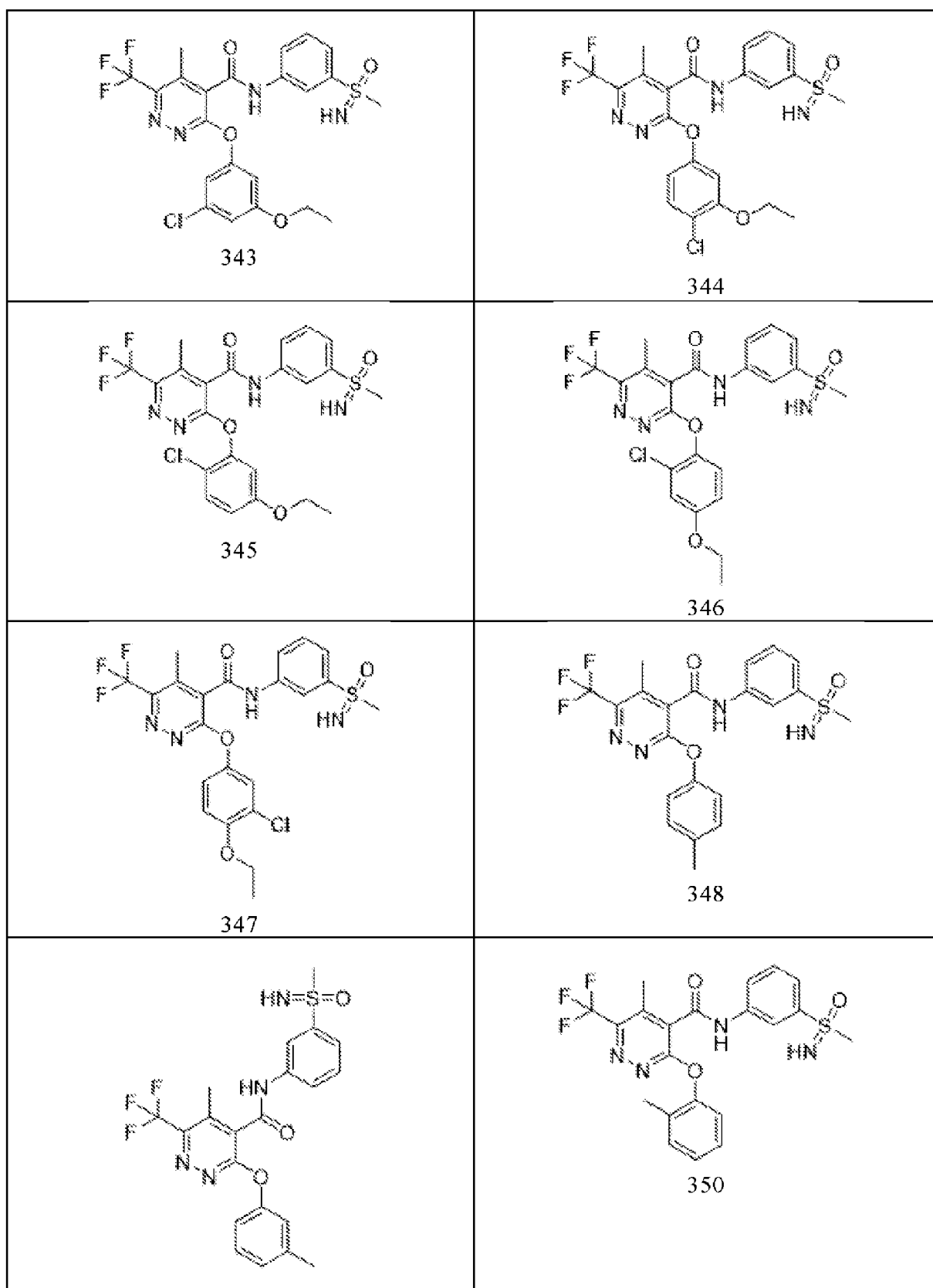


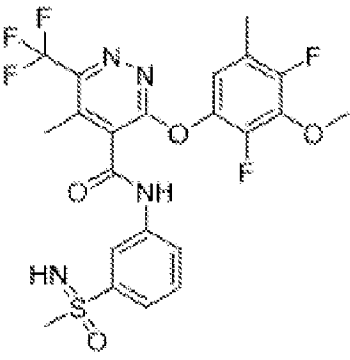
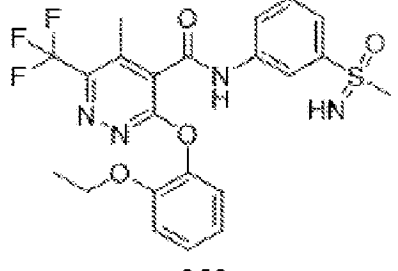
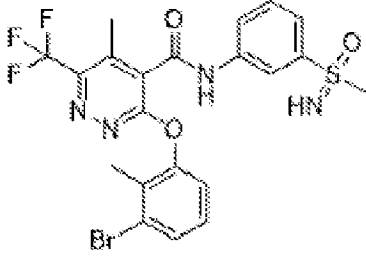
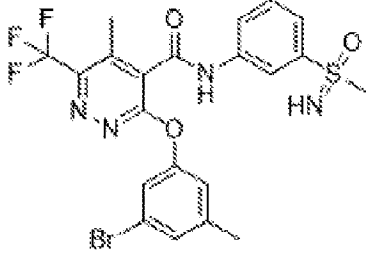
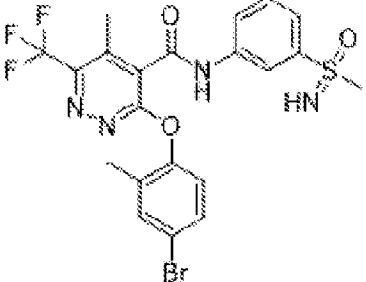
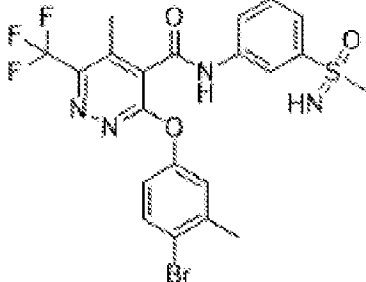
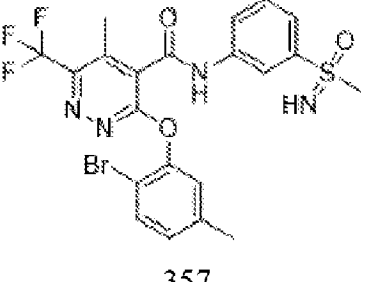
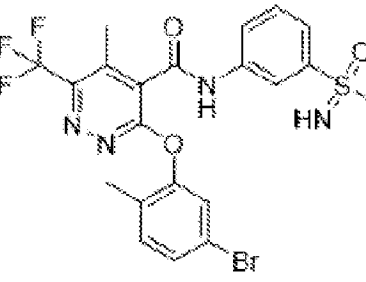
333

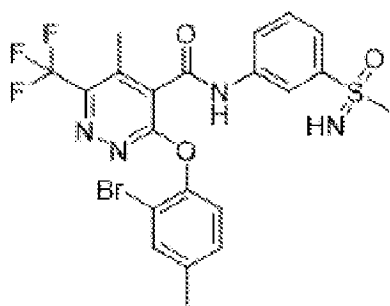


334

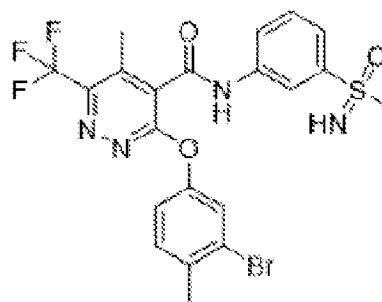




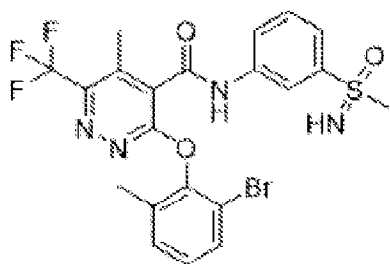
349	
 <p>351</p>	 <p>352</p>
 <p>353</p>	 <p>354</p>
 <p>355</p>	 <p>356</p>
 <p>357</p>	 <p>358</p>



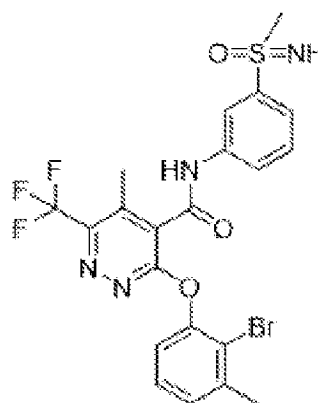
359



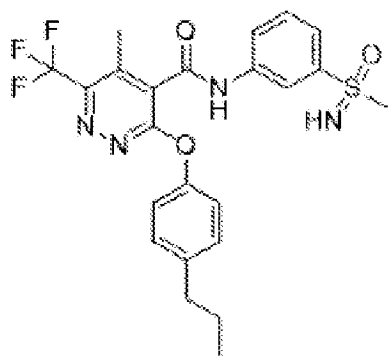
360



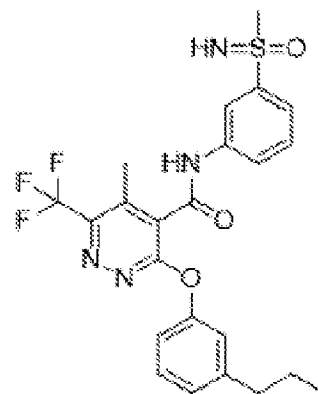
361



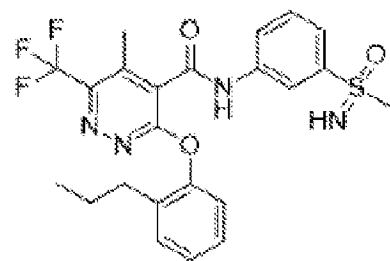
362



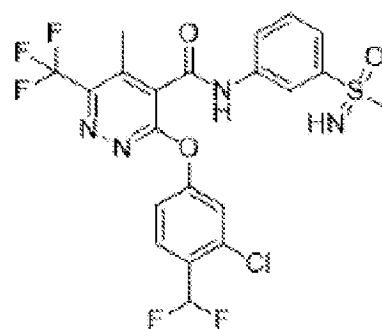
363

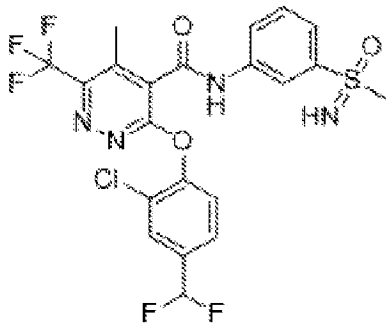
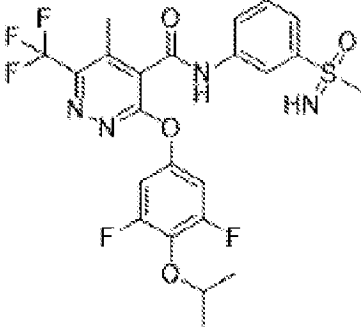
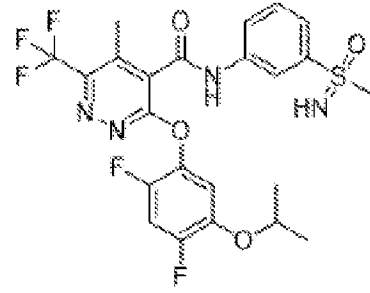
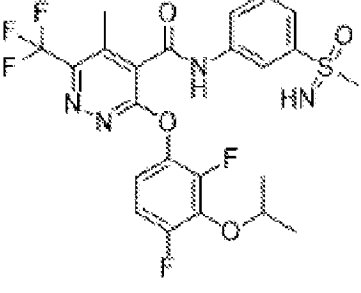
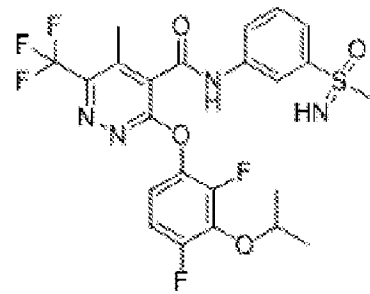
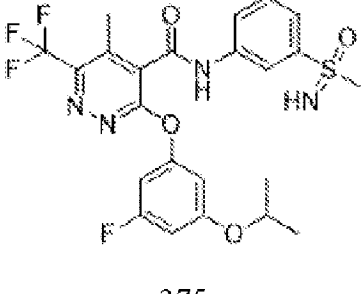
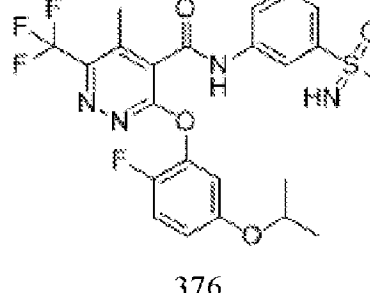
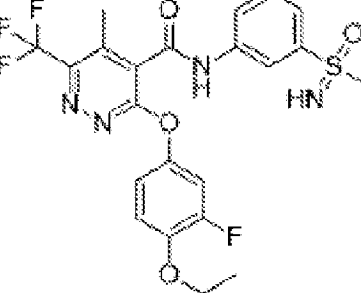
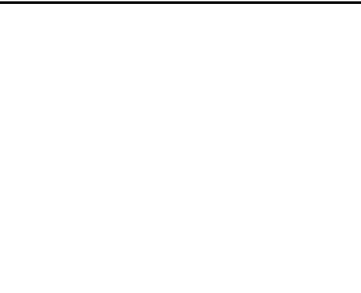


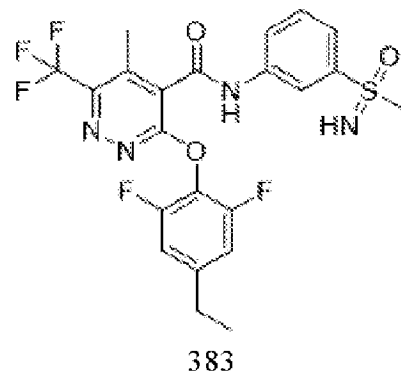
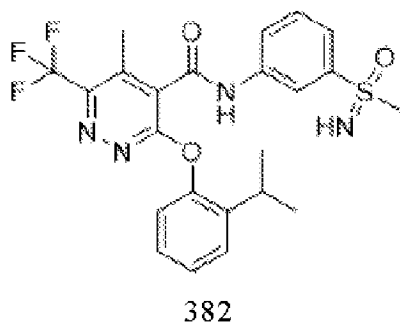
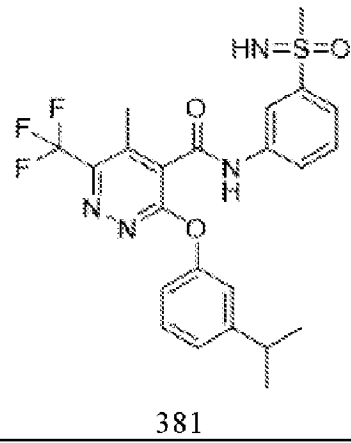
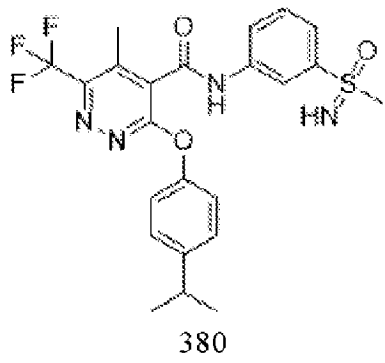
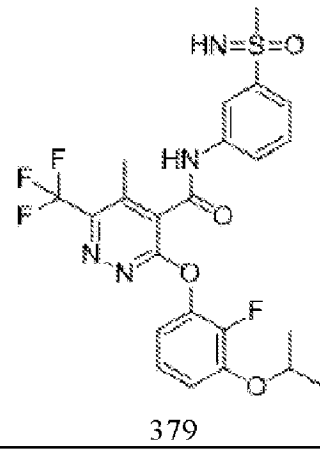
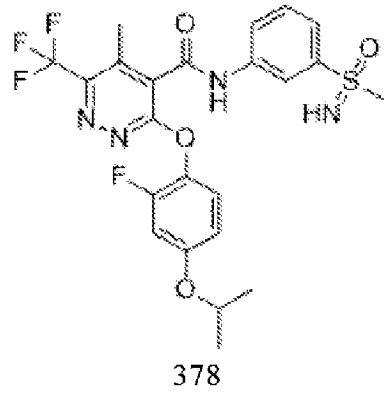
364

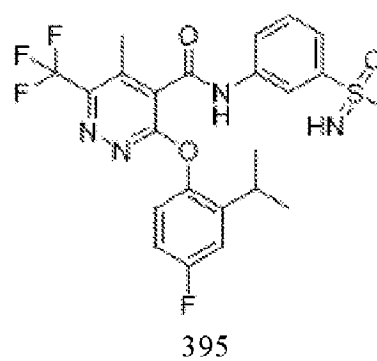
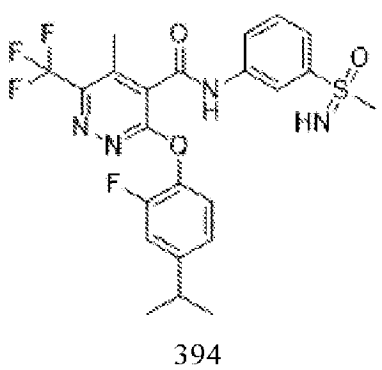
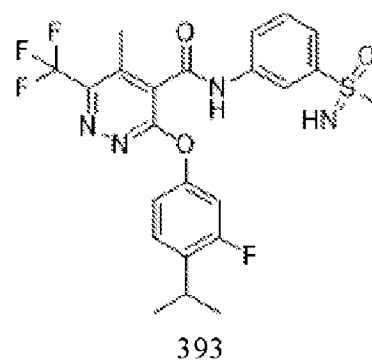
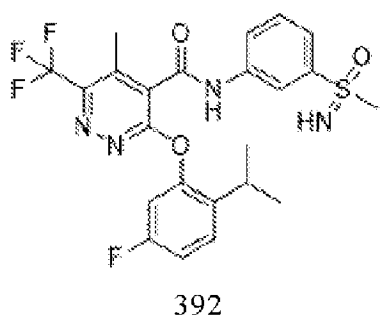
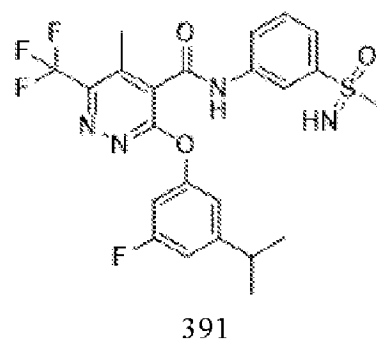
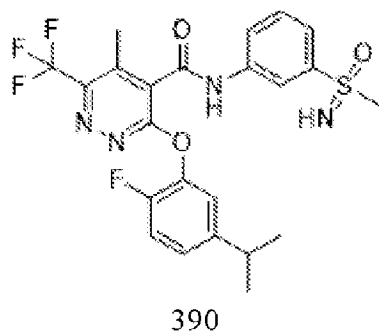
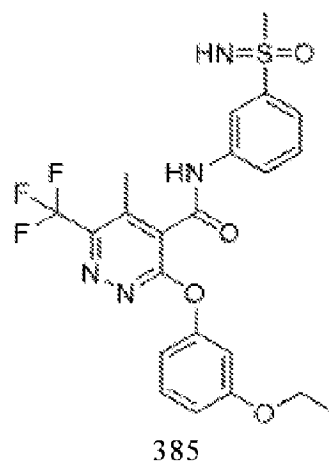
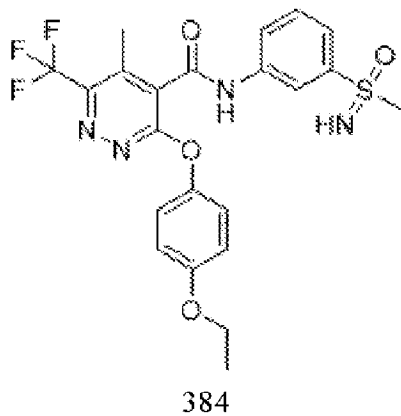


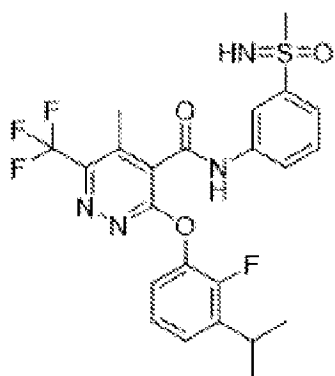
365



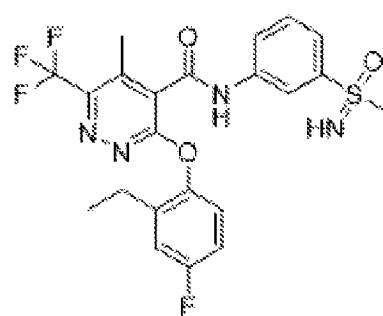
 <p>369</p>	 <p>368</p>
 <p>372</p>	 <p>371</p>
 <p>374</p>	 <p>373</p>
 <p>376</p>	 <p>375</p>
	 <p>377</p>



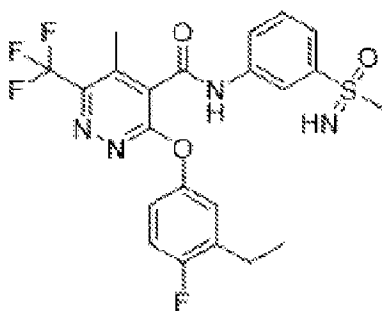




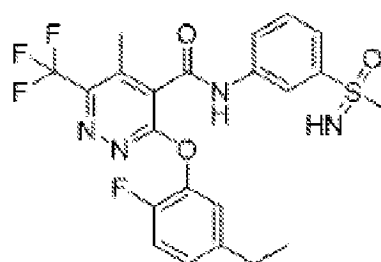
396



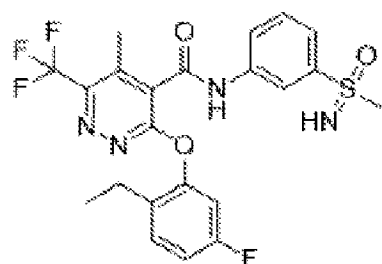
402



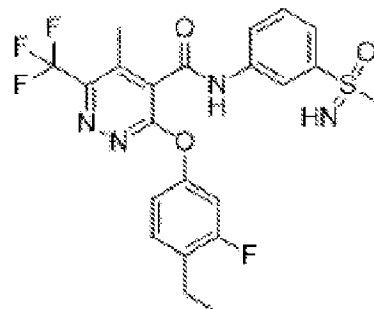
403



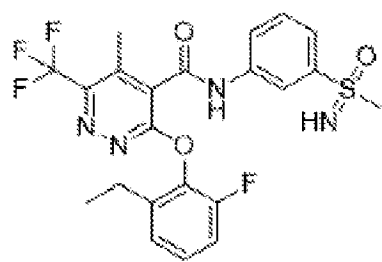
404



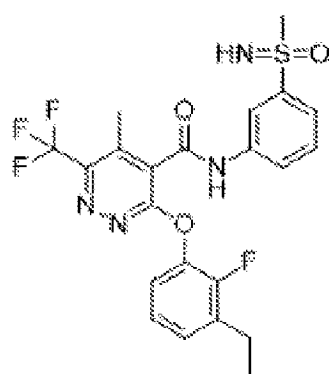
405



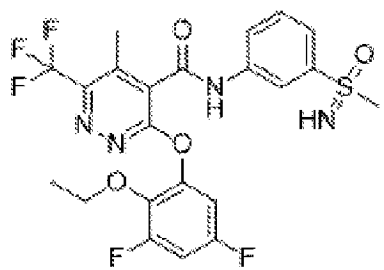
406



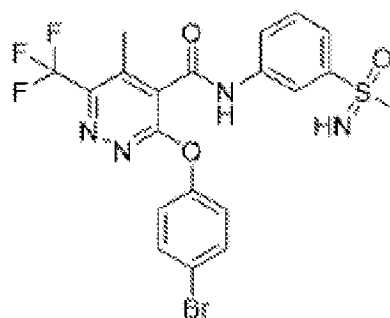
407



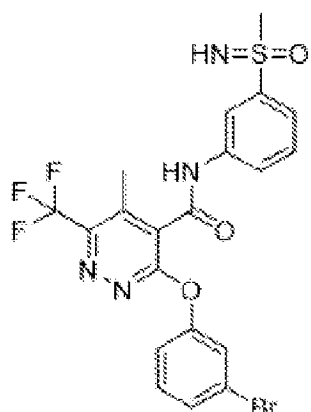
408



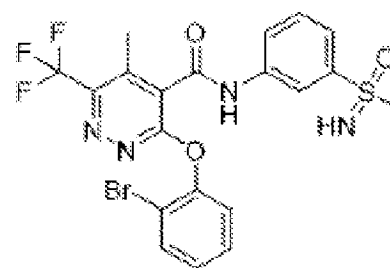
416



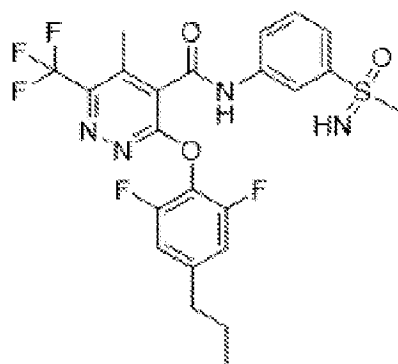
428



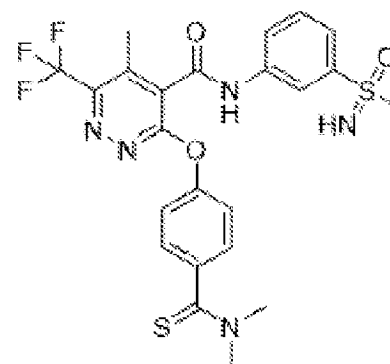
429



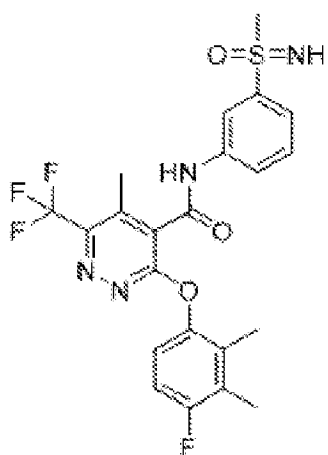
430



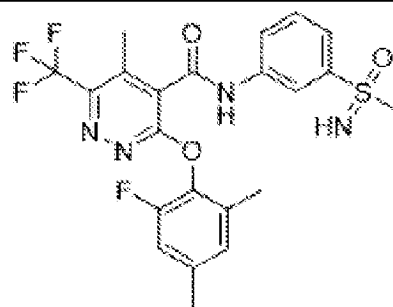
431



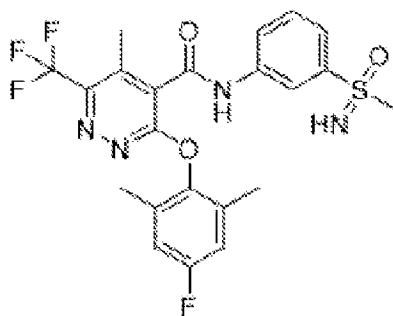
432



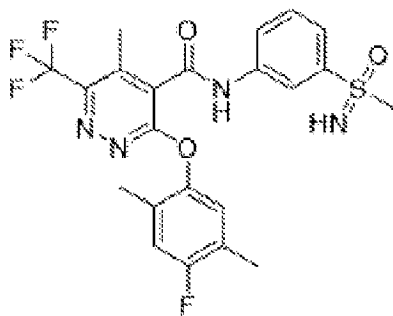
433



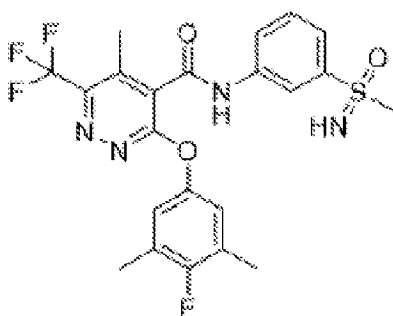
434



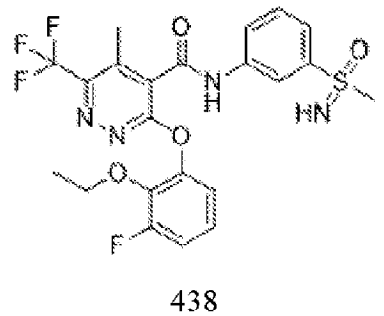
435



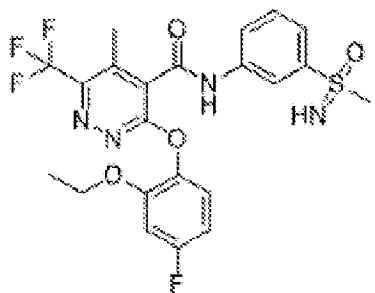
436



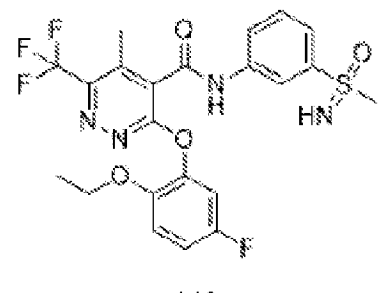
437



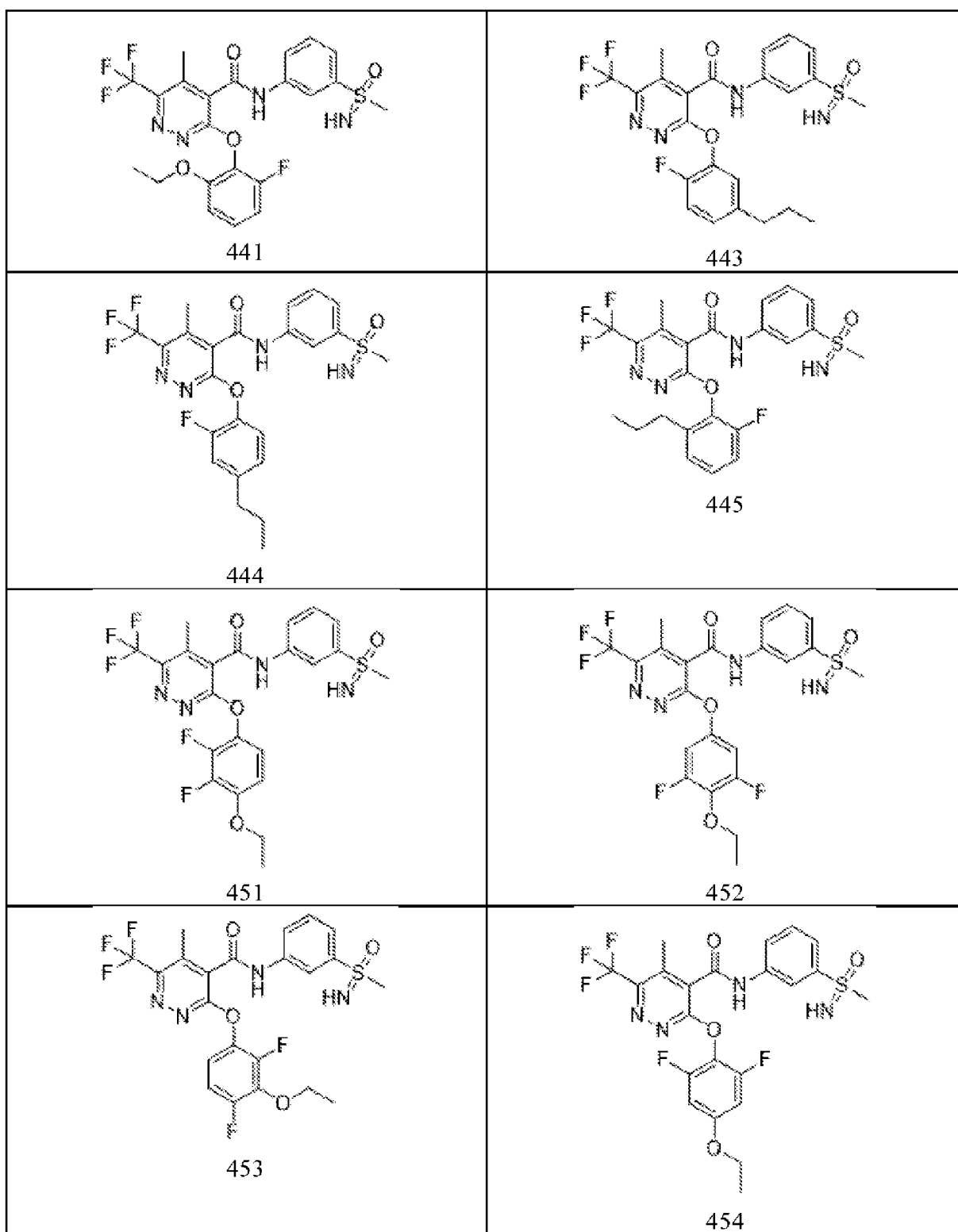
438

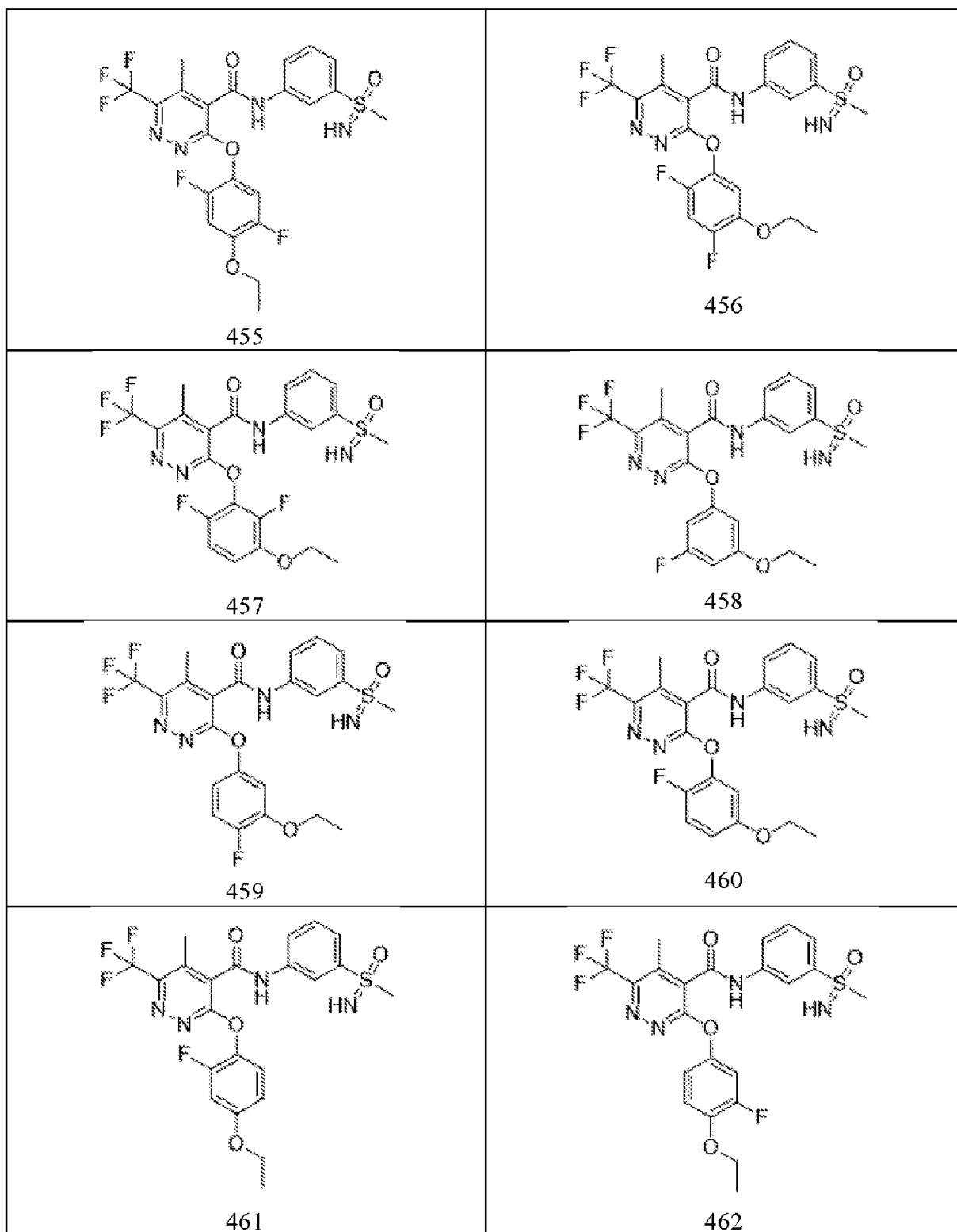


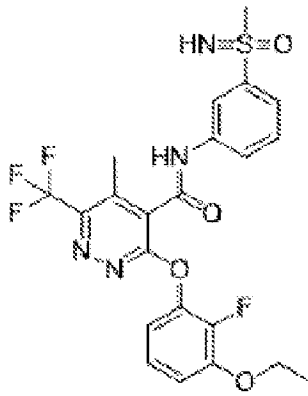
439



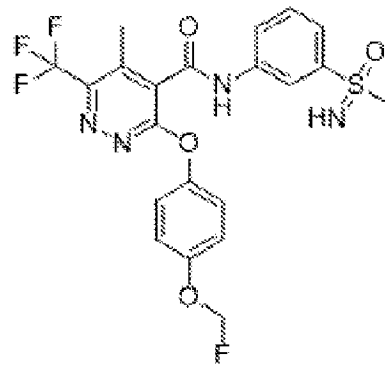
440



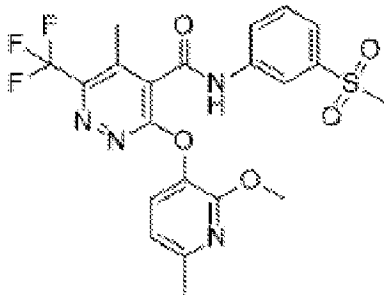




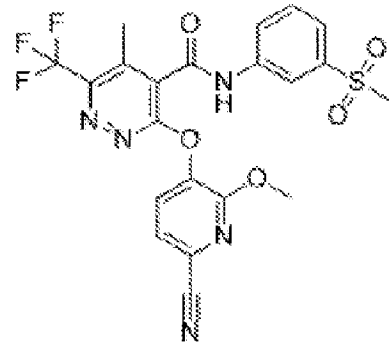
463



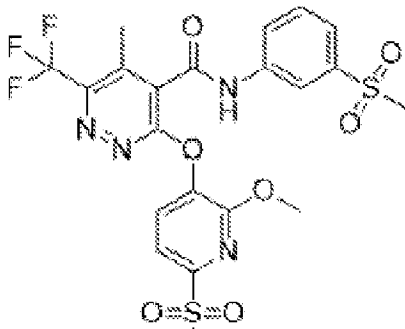
471



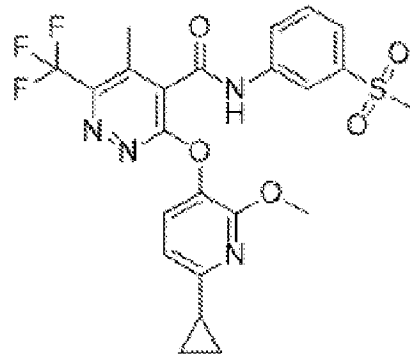
472



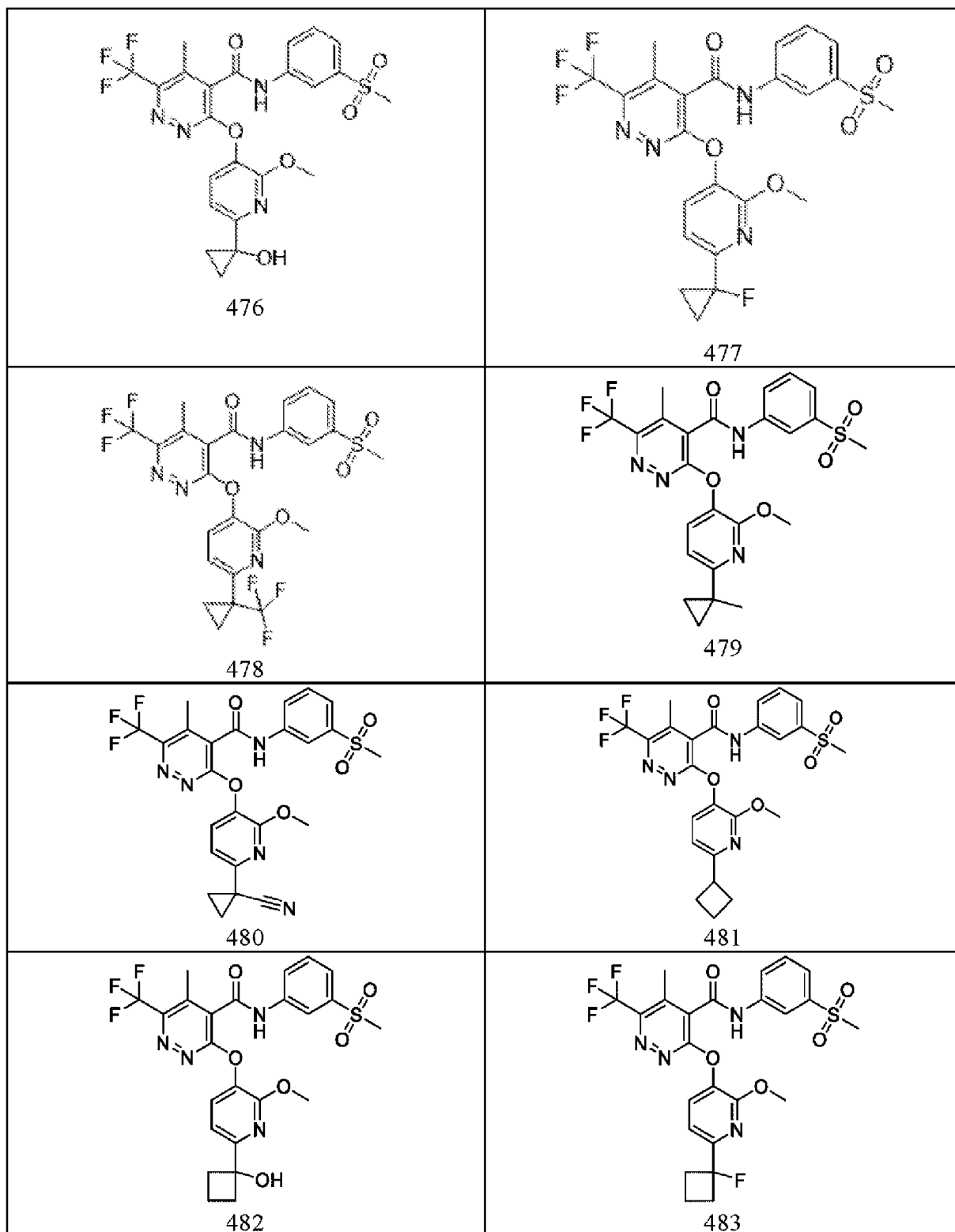
473

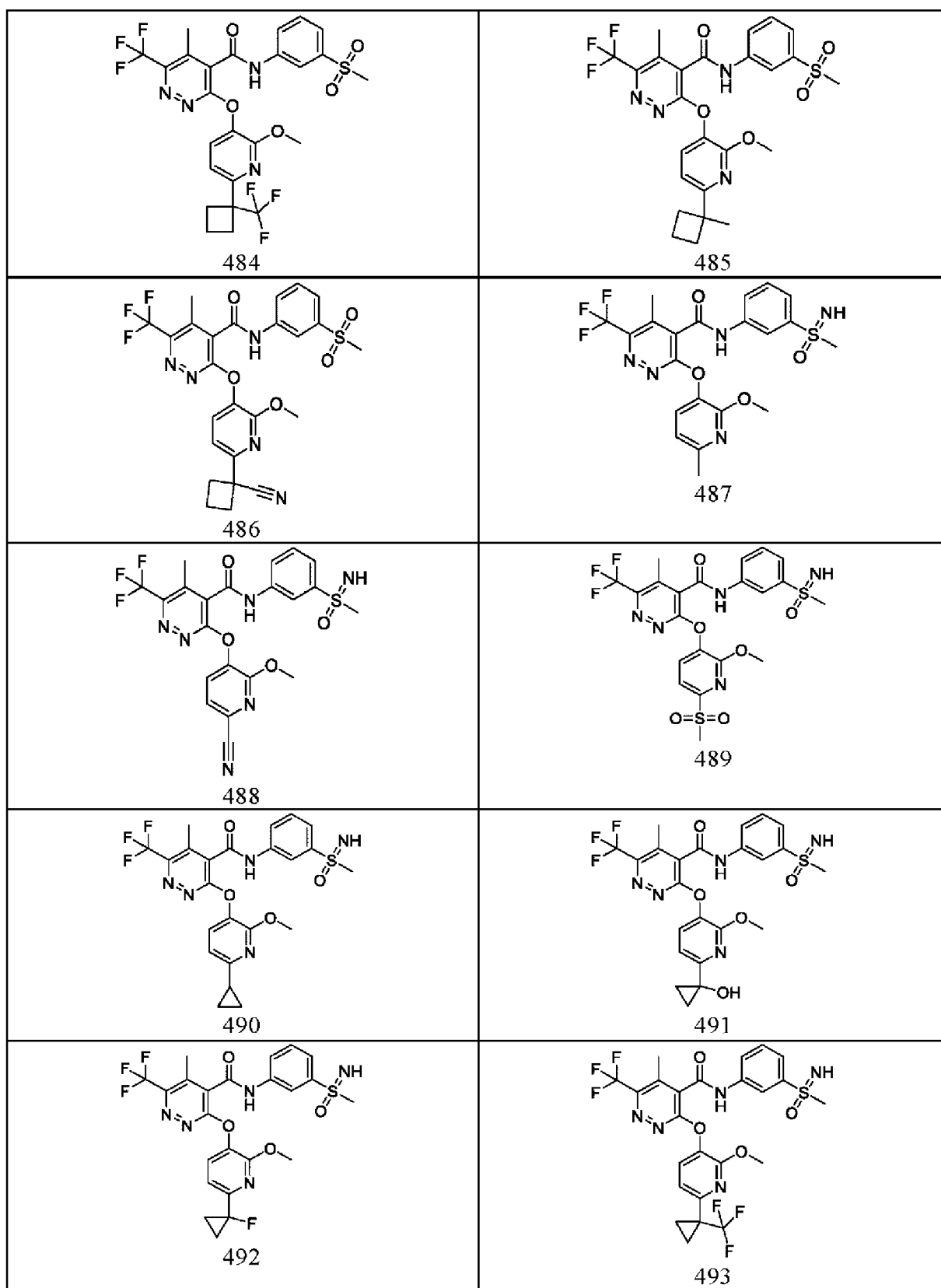


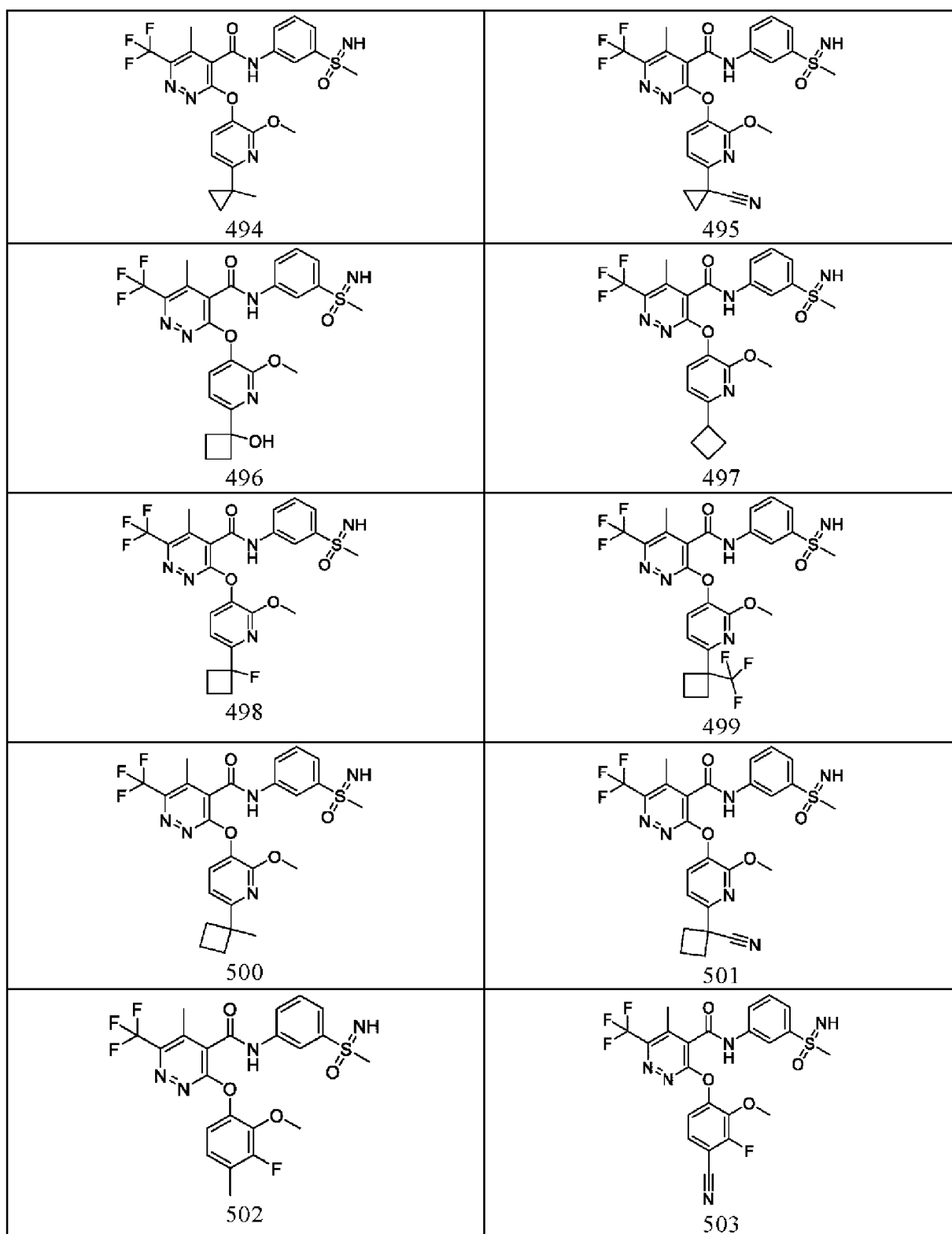
474

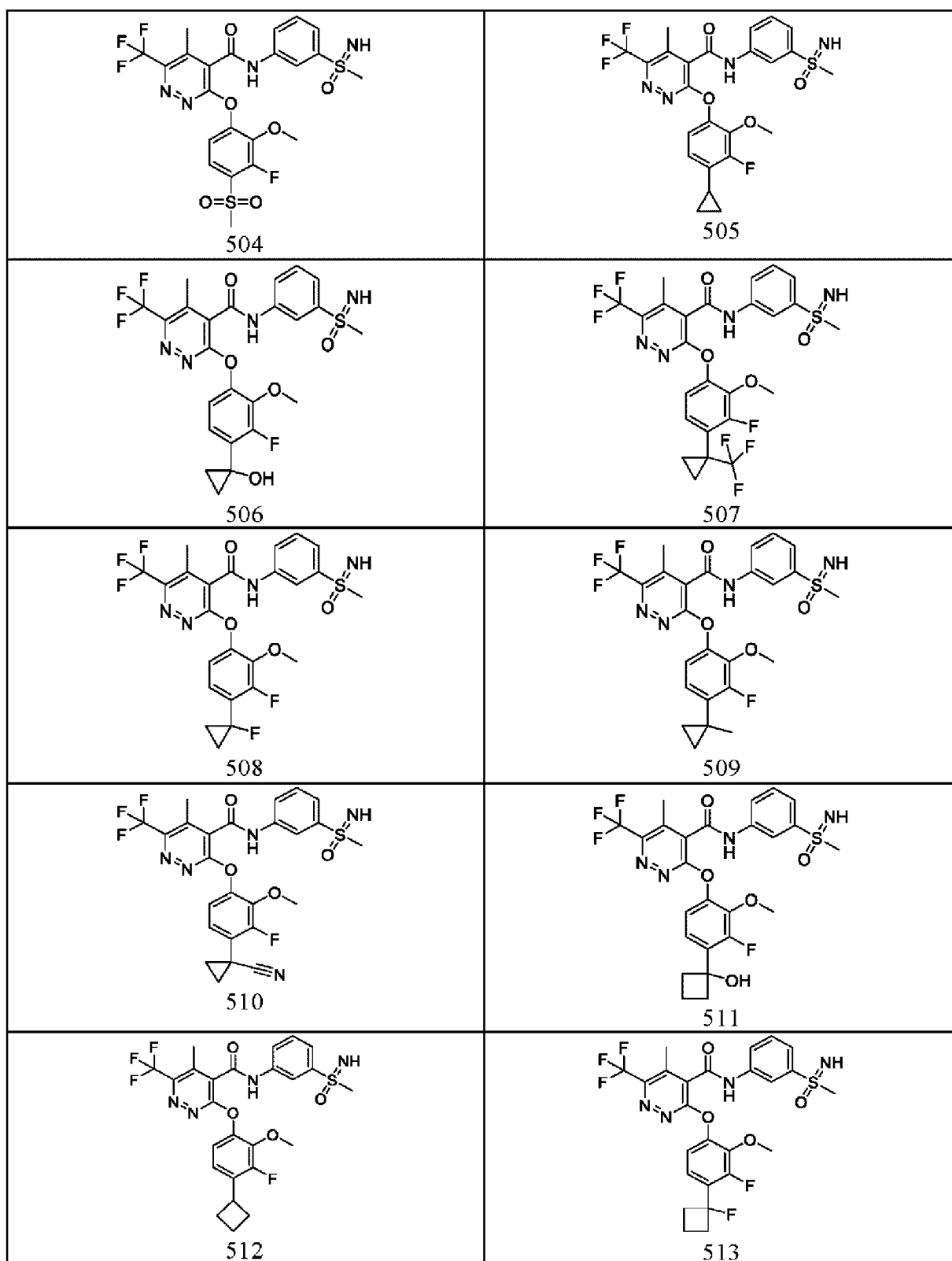


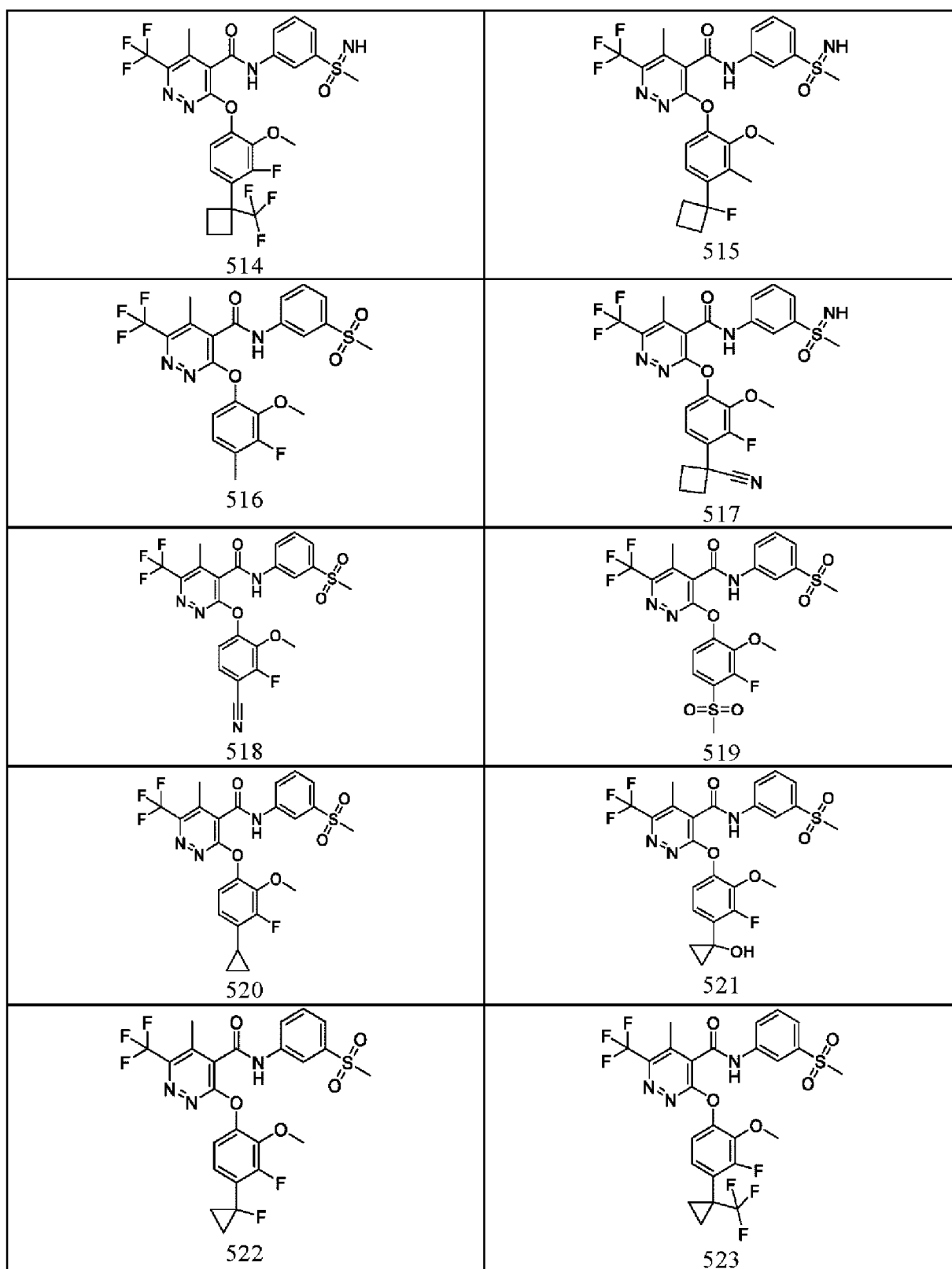
475

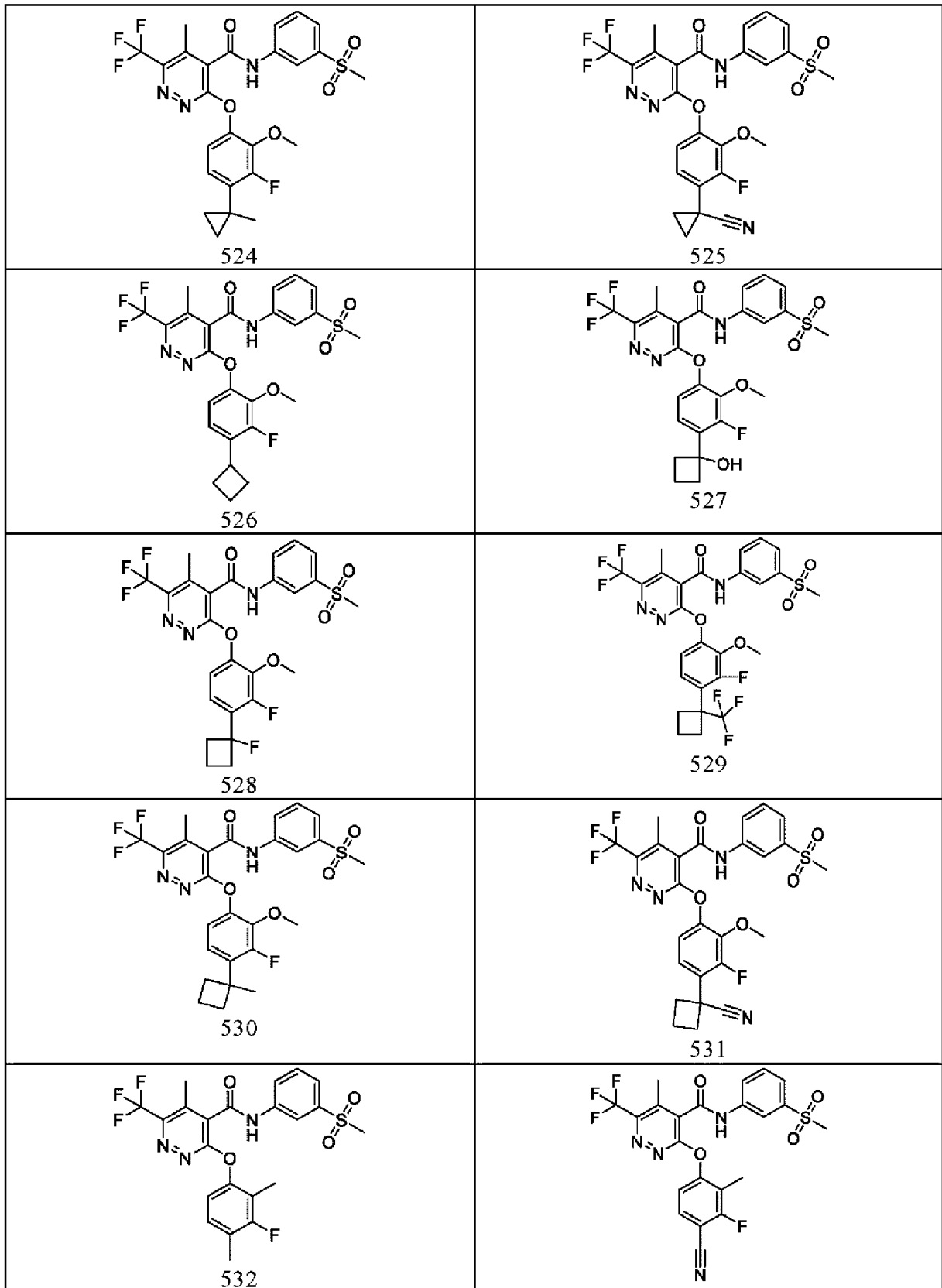


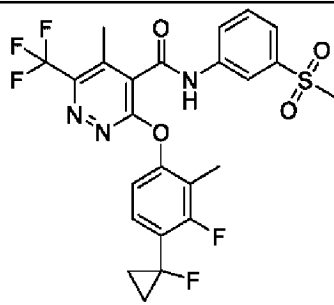
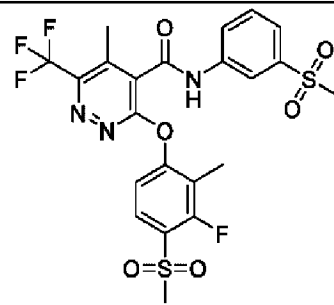
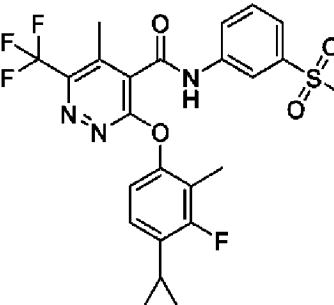
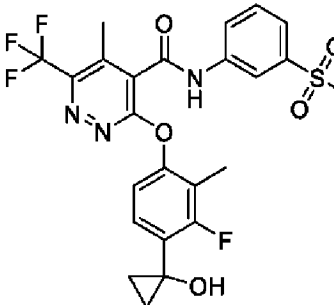
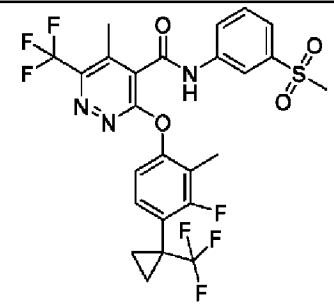
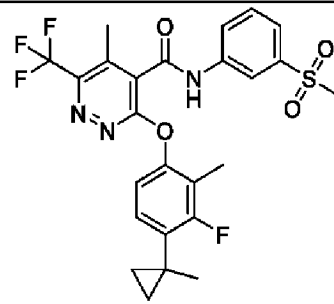
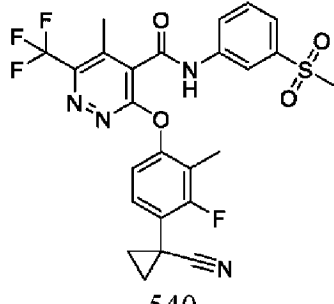
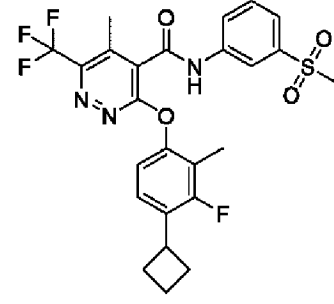


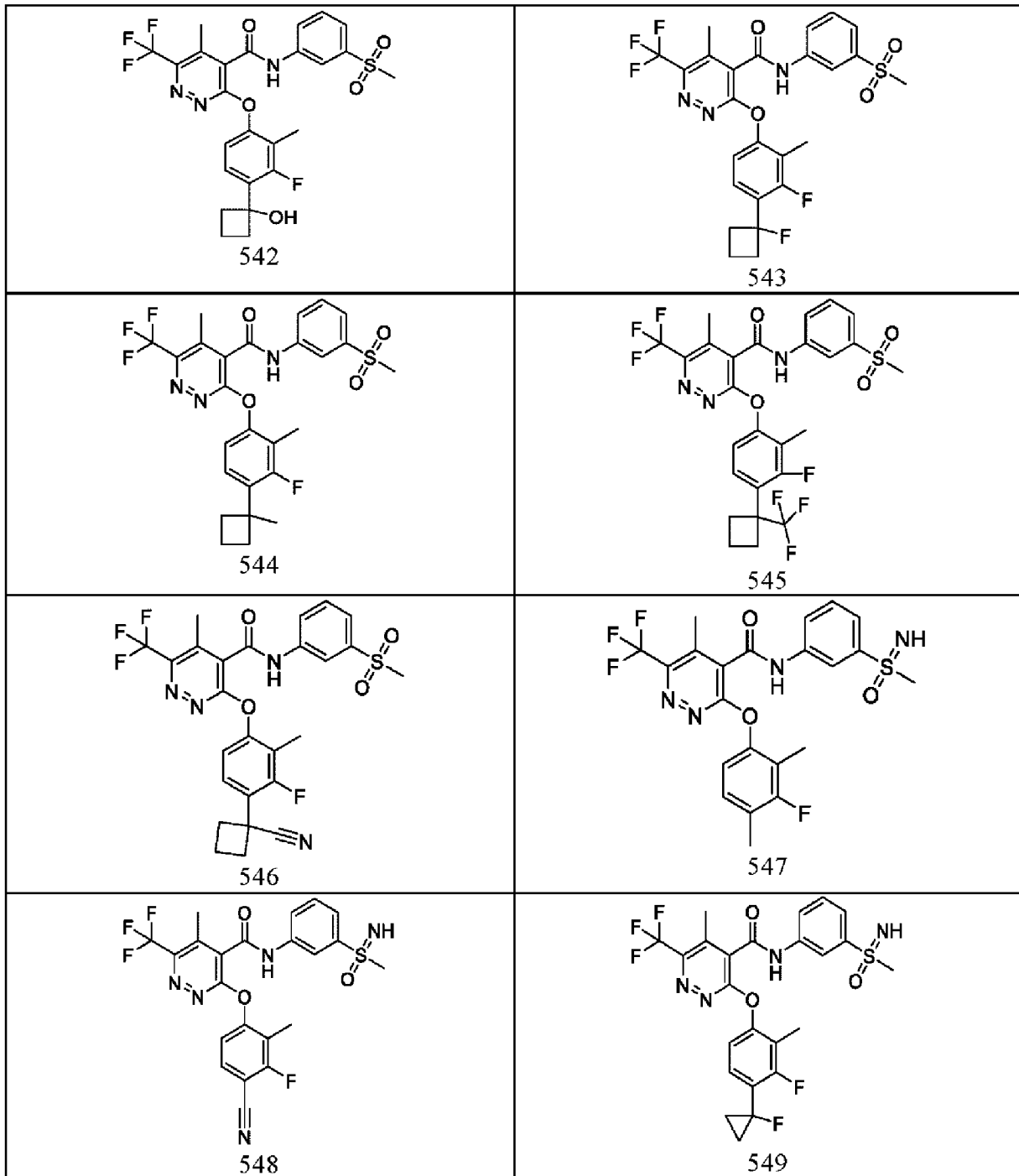


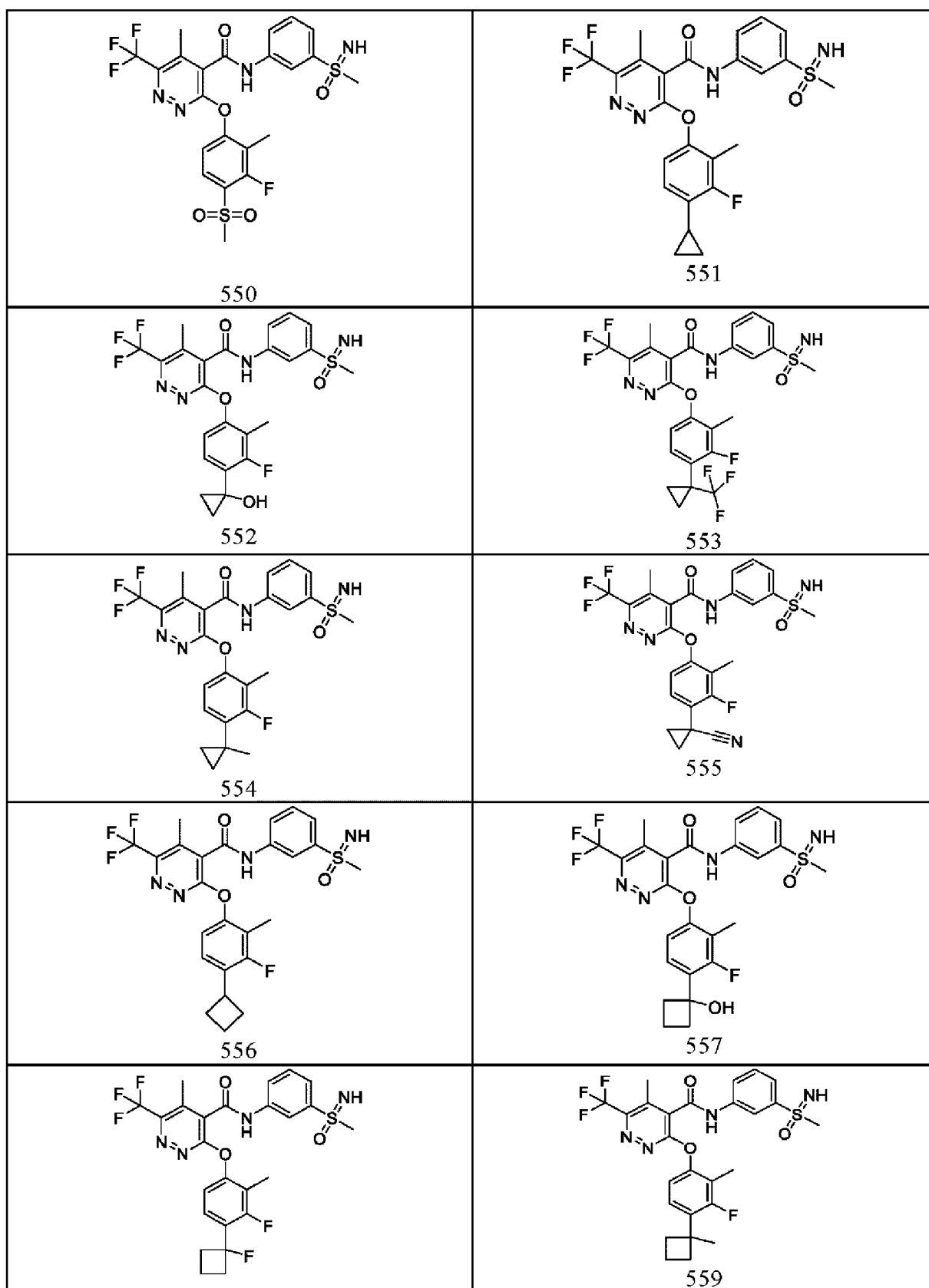


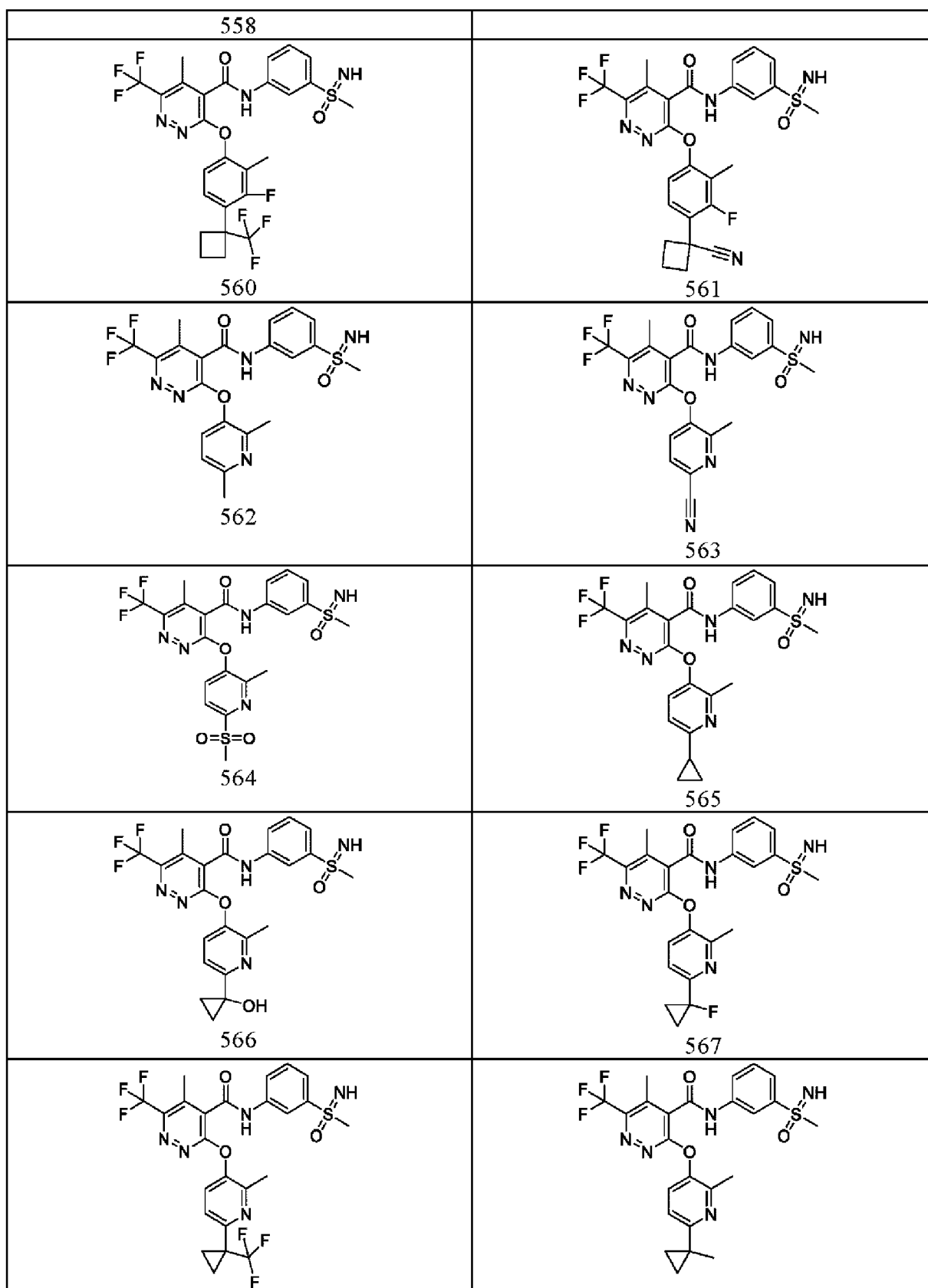




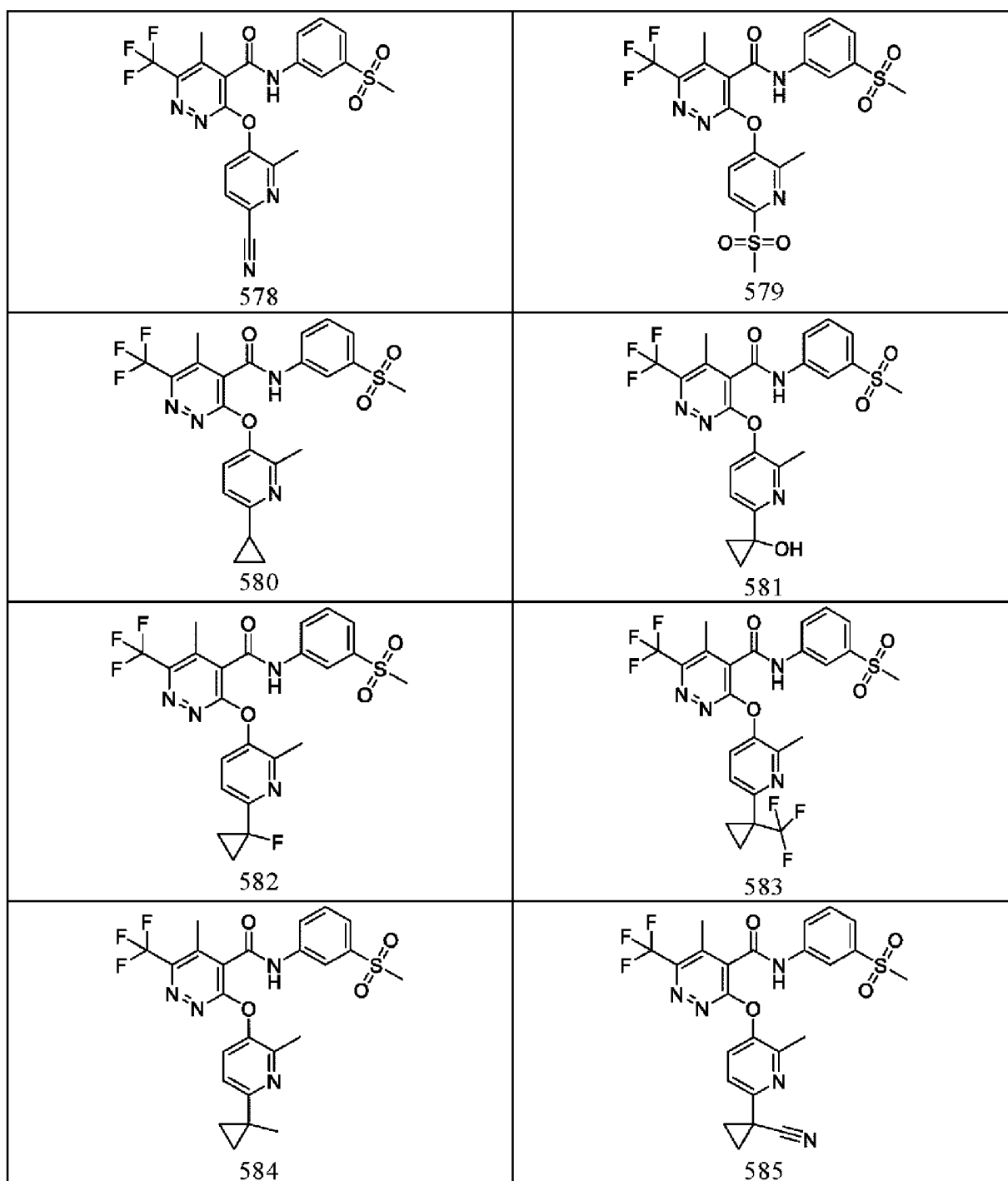
 <p>534</p>	 <p>533</p>
 <p>536</p>	 <p>537</p>
 <p>538</p>	 <p>539</p>
 <p>540</p>	 <p>541</p>

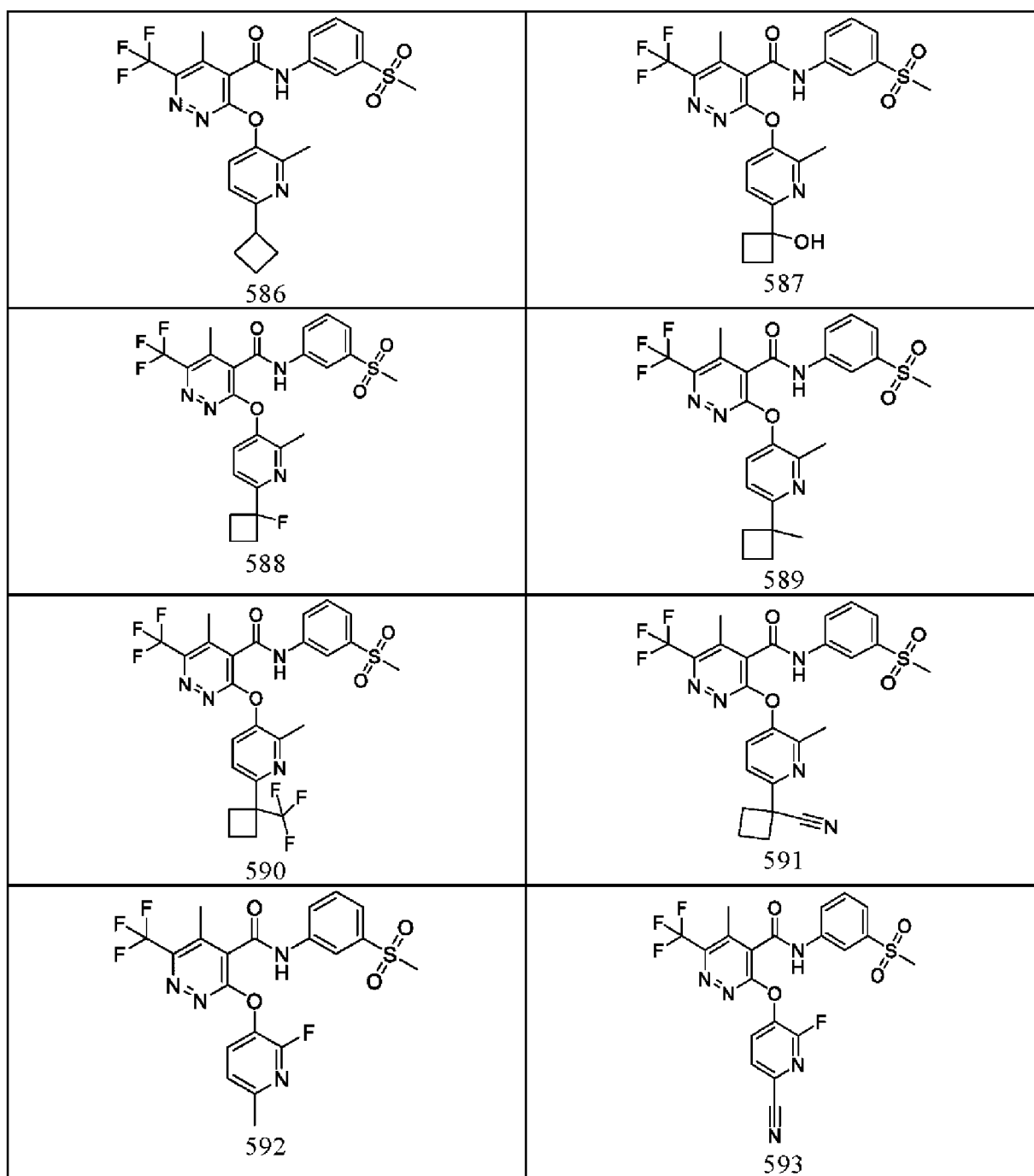


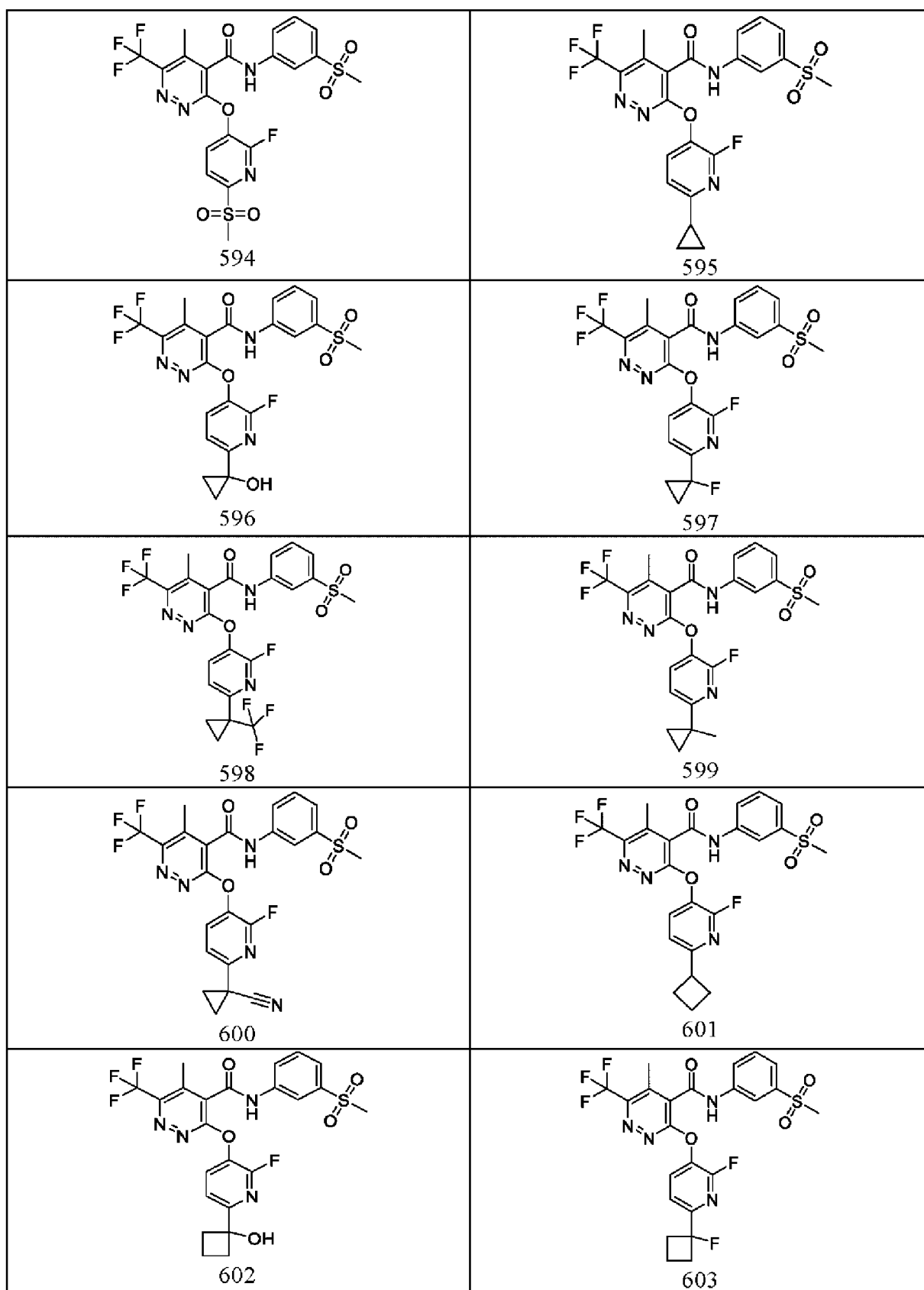


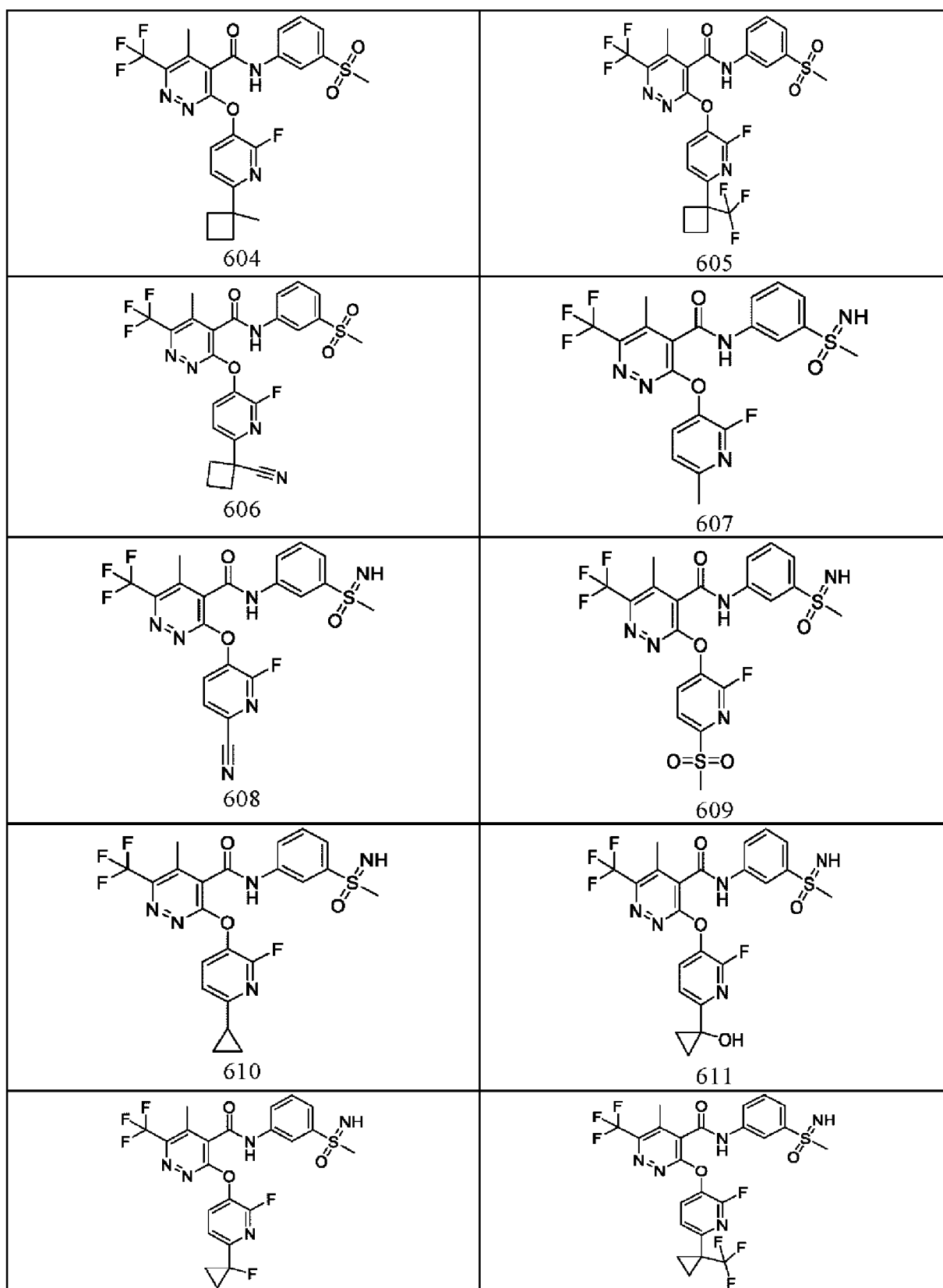


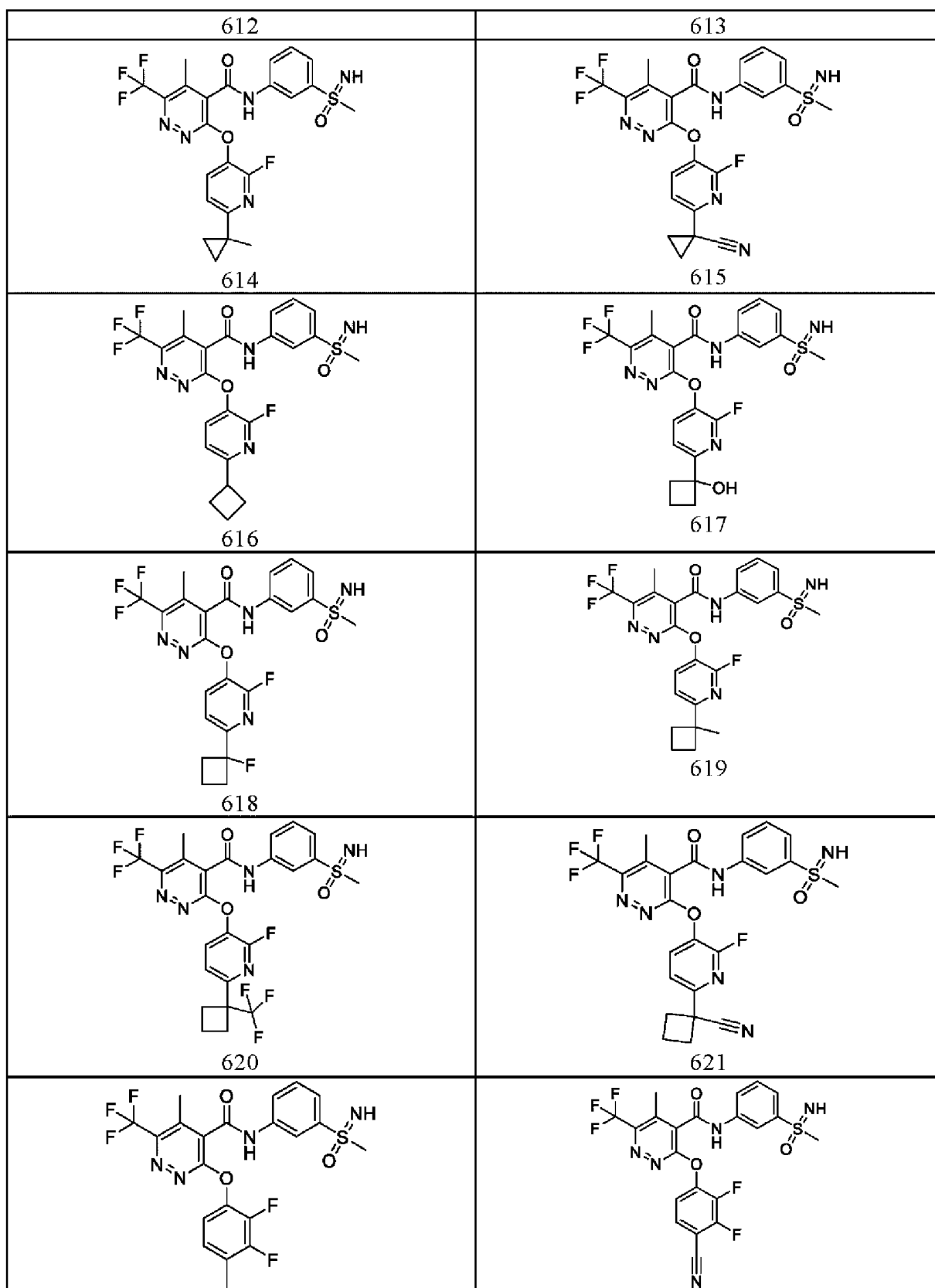
<p style="text-align: center;">568</p> <p style="text-align: center;">570</p>	<p style="text-align: center;">569</p> <p style="text-align: center;">571</p>
<p style="text-align: center;">572</p>	<p style="text-align: center;">573</p>
<p style="text-align: center;">574</p>	<p style="text-align: center;">575</p>
<p style="text-align: center;">576</p>	<p style="text-align: center;">577</p>

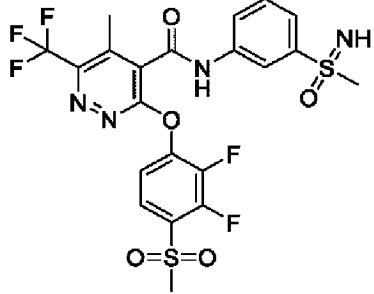
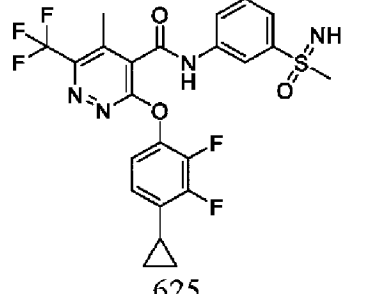
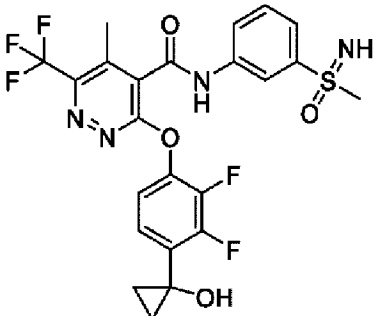
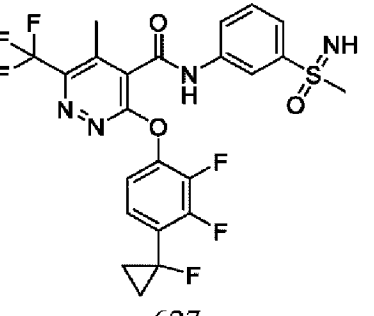
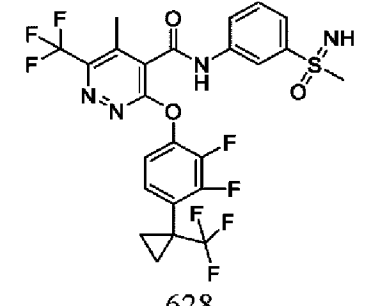
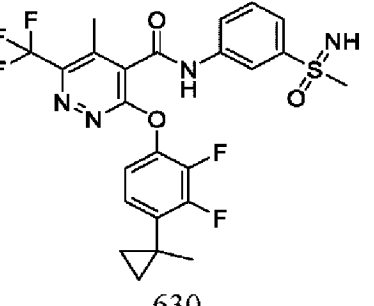
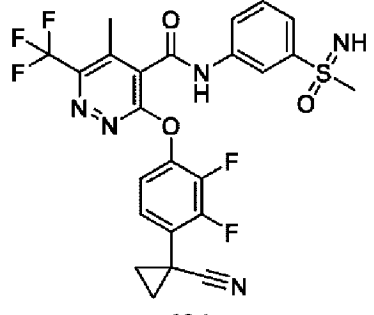
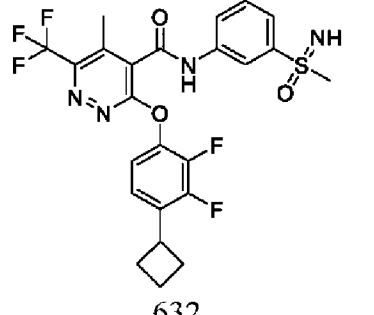


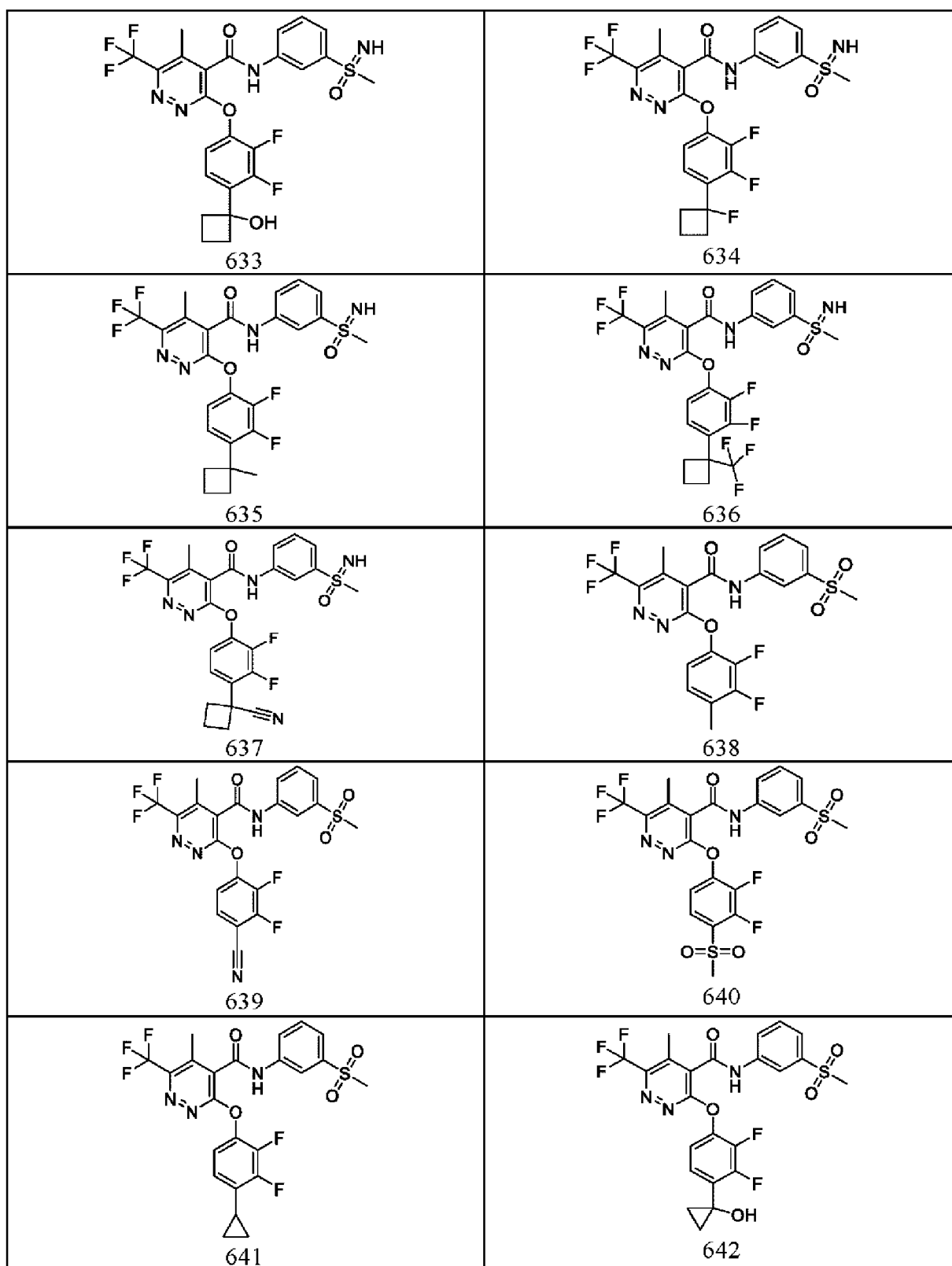


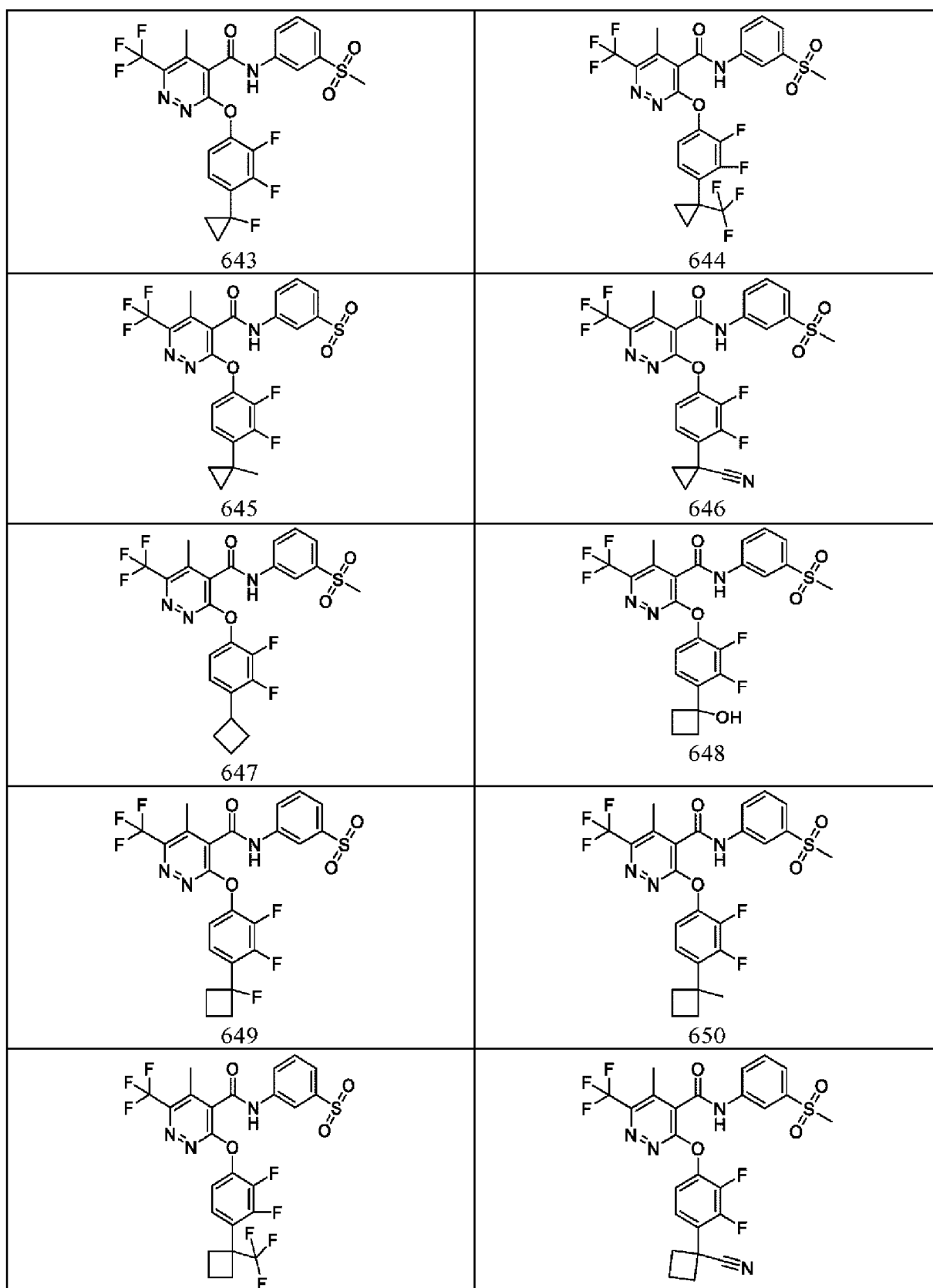


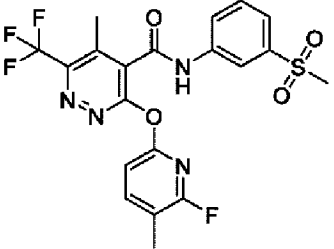
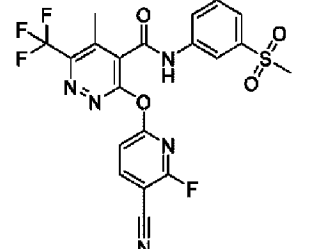
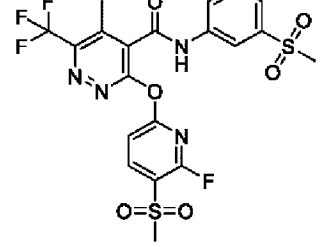
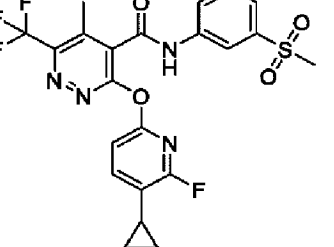
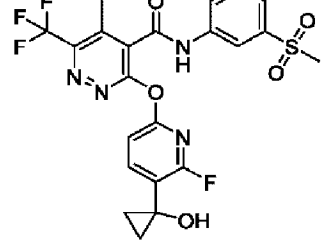
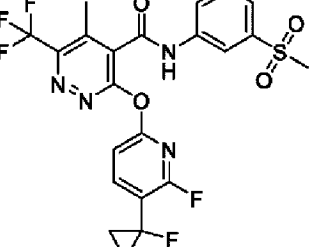
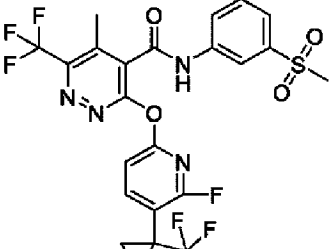
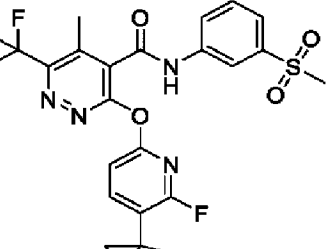
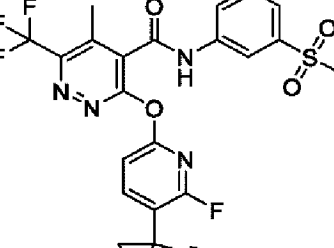
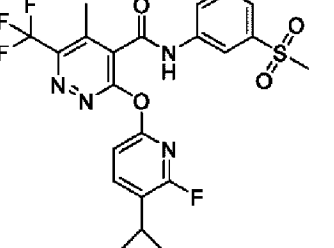


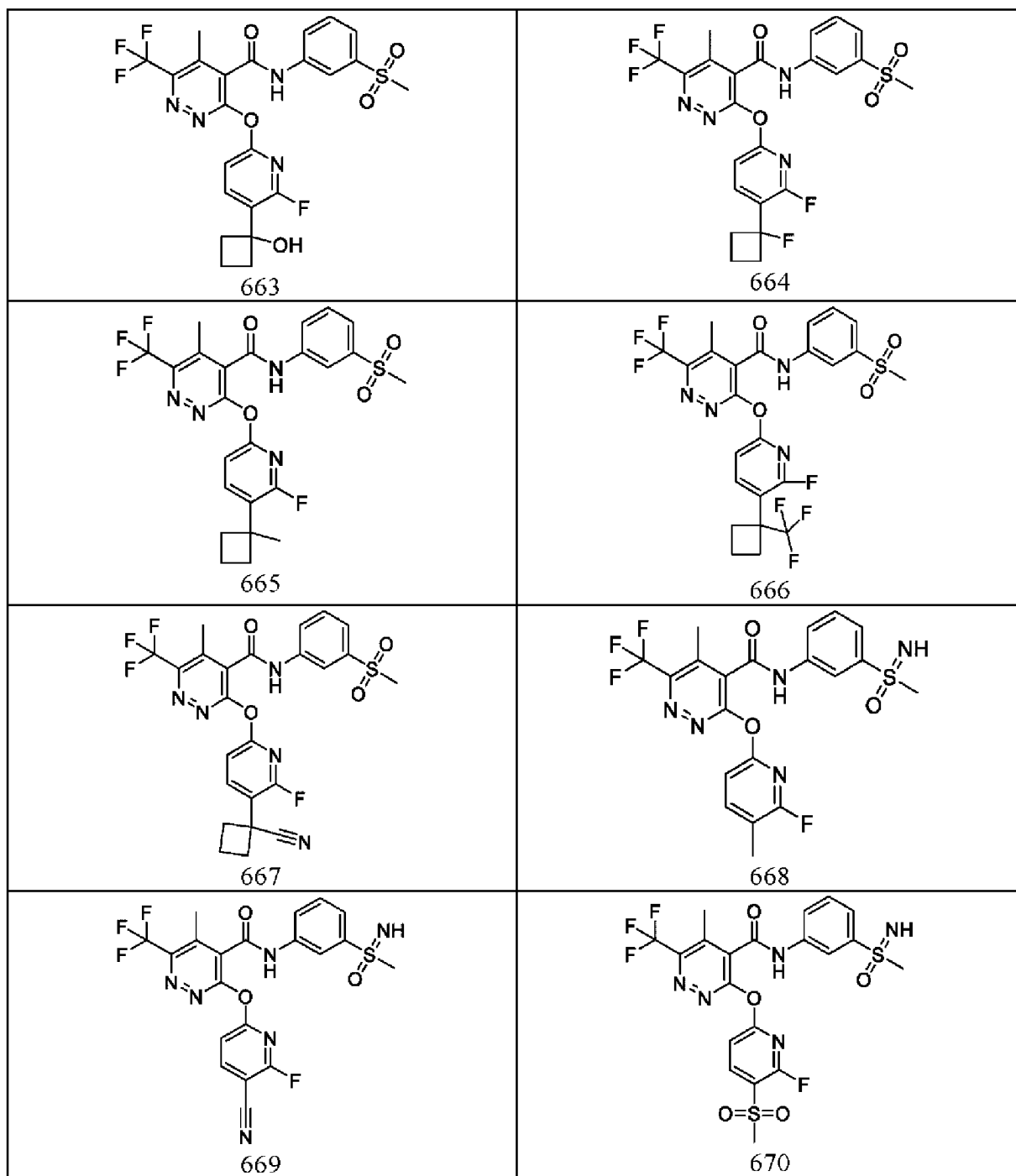


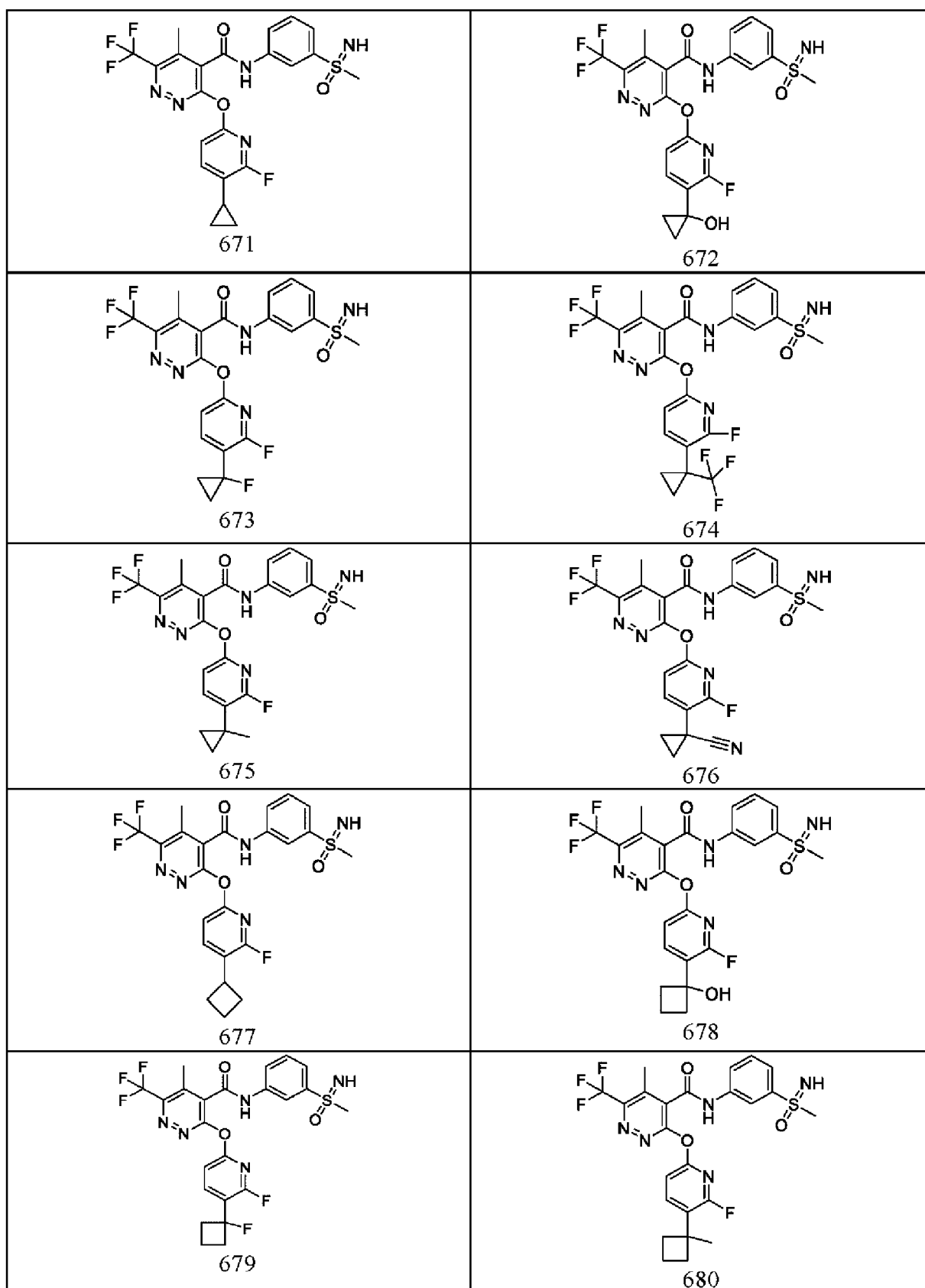
622	623
 <p>624</p>	 <p>625</p>
 <p>626</p>	 <p>627</p>
 <p>628</p>	 <p>630</p>
 <p>631</p>	 <p>632</p>

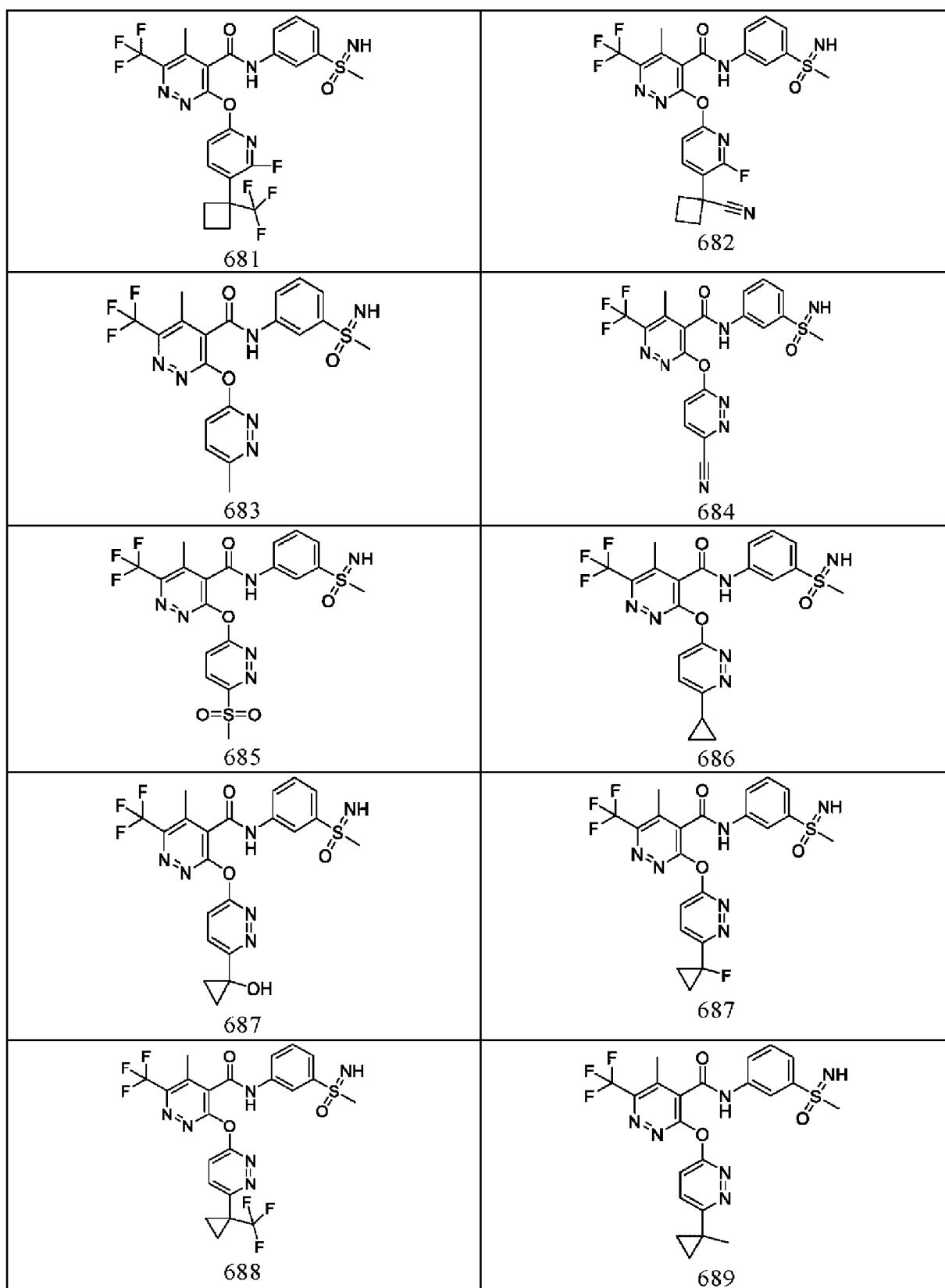


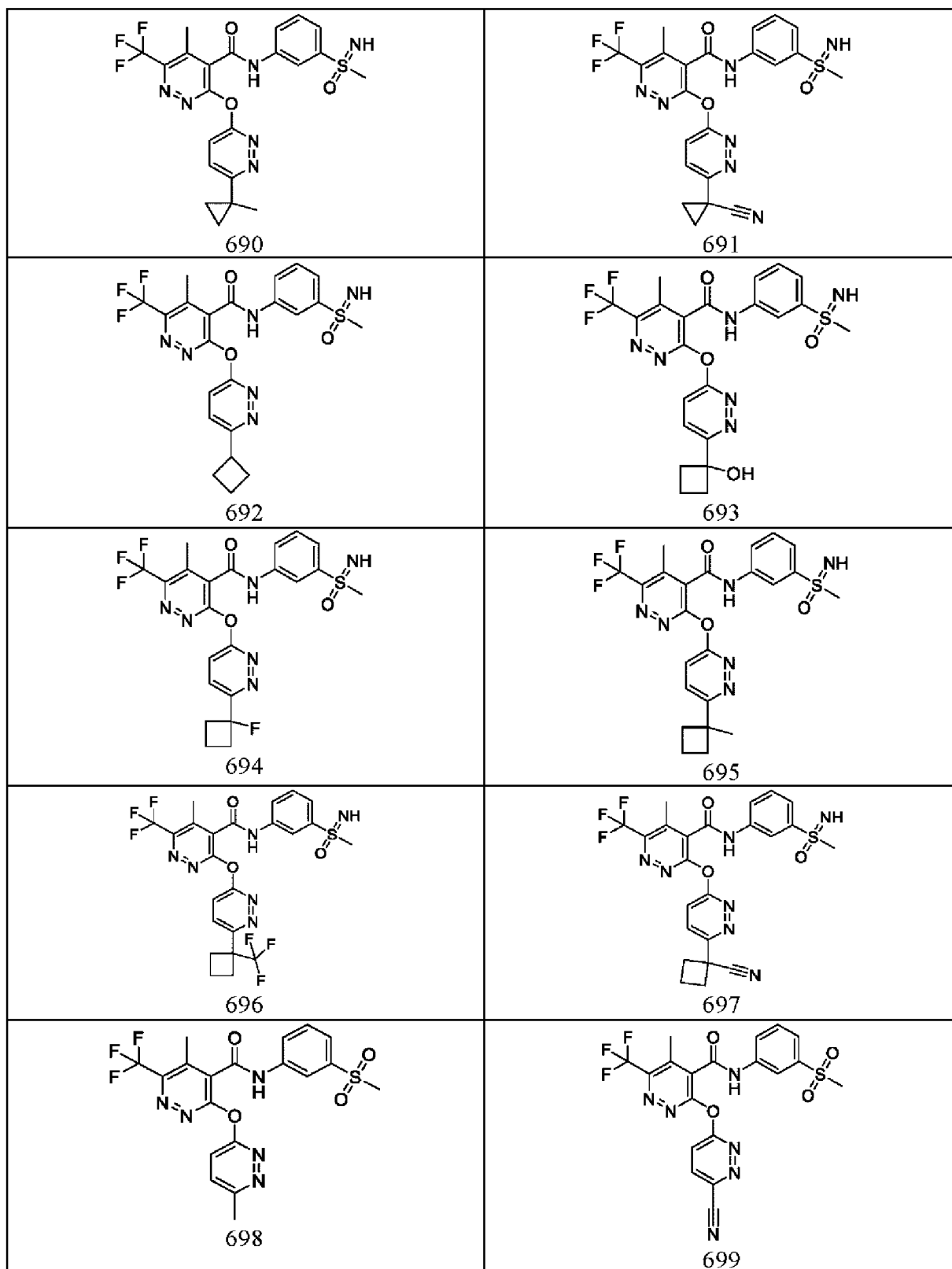


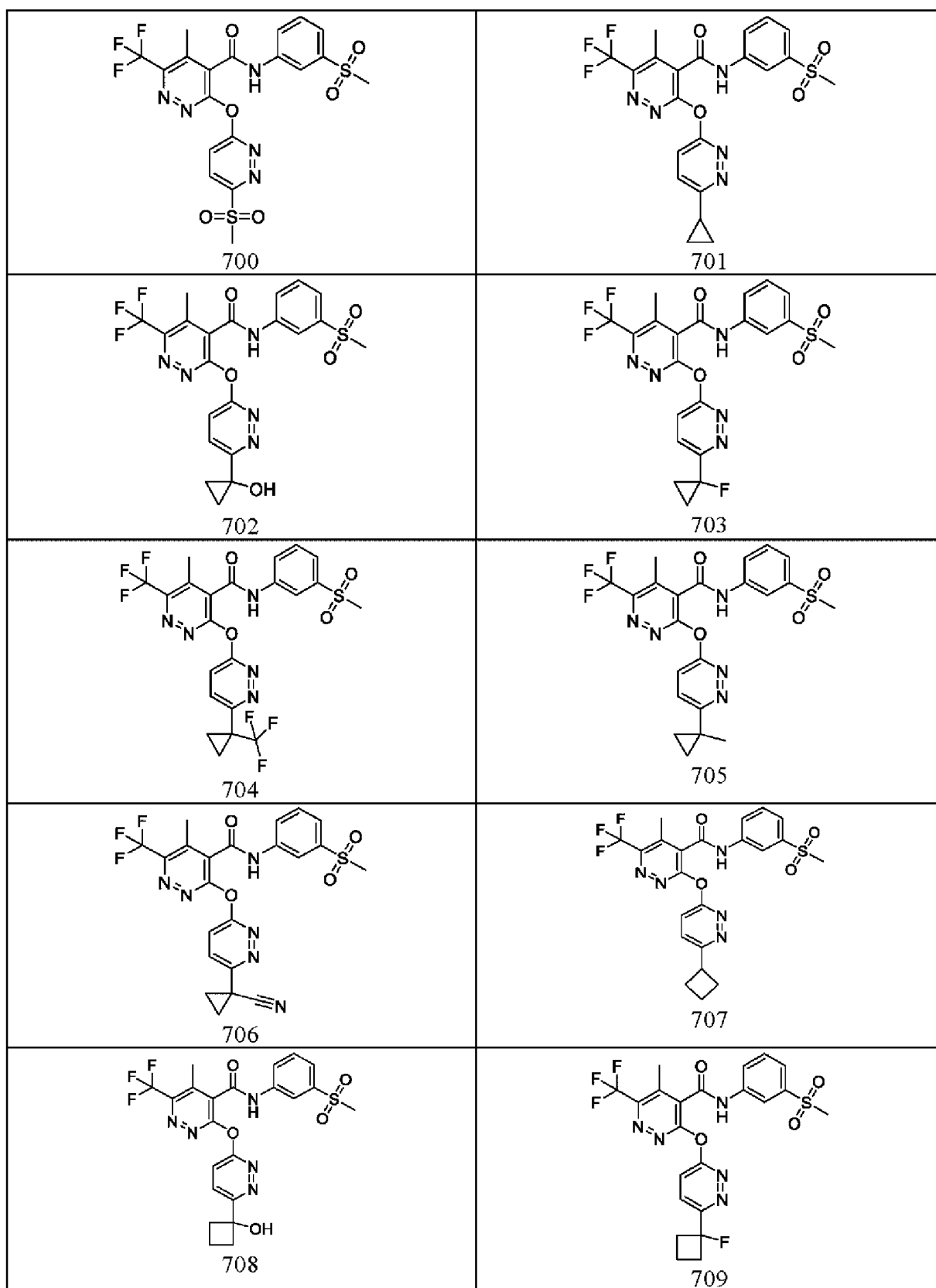
<p style="text-align: center;">651</p>  <p style="text-align: center;">653</p>	<p style="text-align: center;">652</p>  <p style="text-align: center;">654</p>
 <p style="text-align: center;">655</p>	 <p style="text-align: center;">656</p>
 <p style="text-align: center;">657</p>	 <p style="text-align: center;">658</p>
 <p style="text-align: center;">659</p>	 <p style="text-align: center;">660</p>
 <p style="text-align: center;">661</p>	 <p style="text-align: center;">662</p>

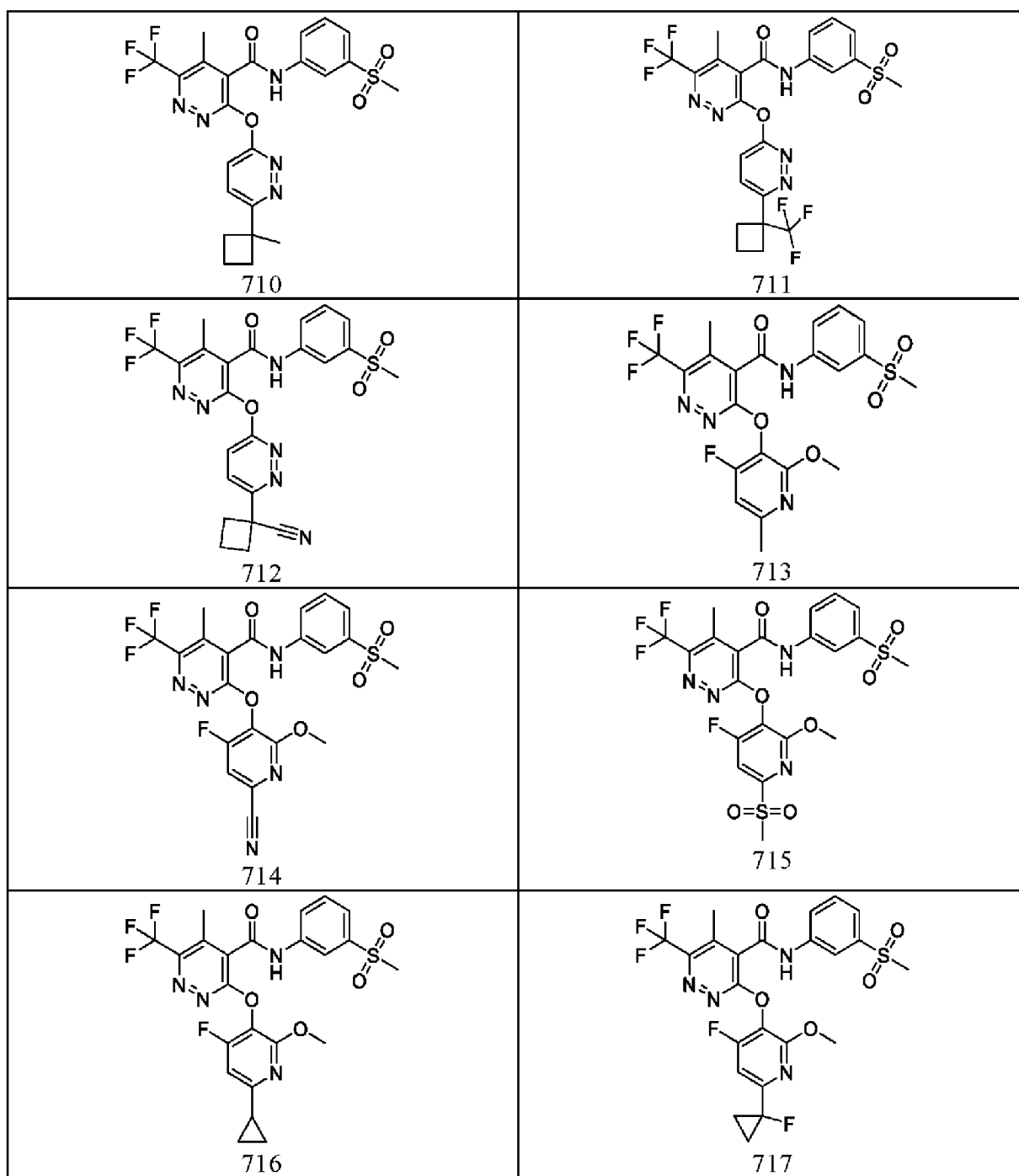


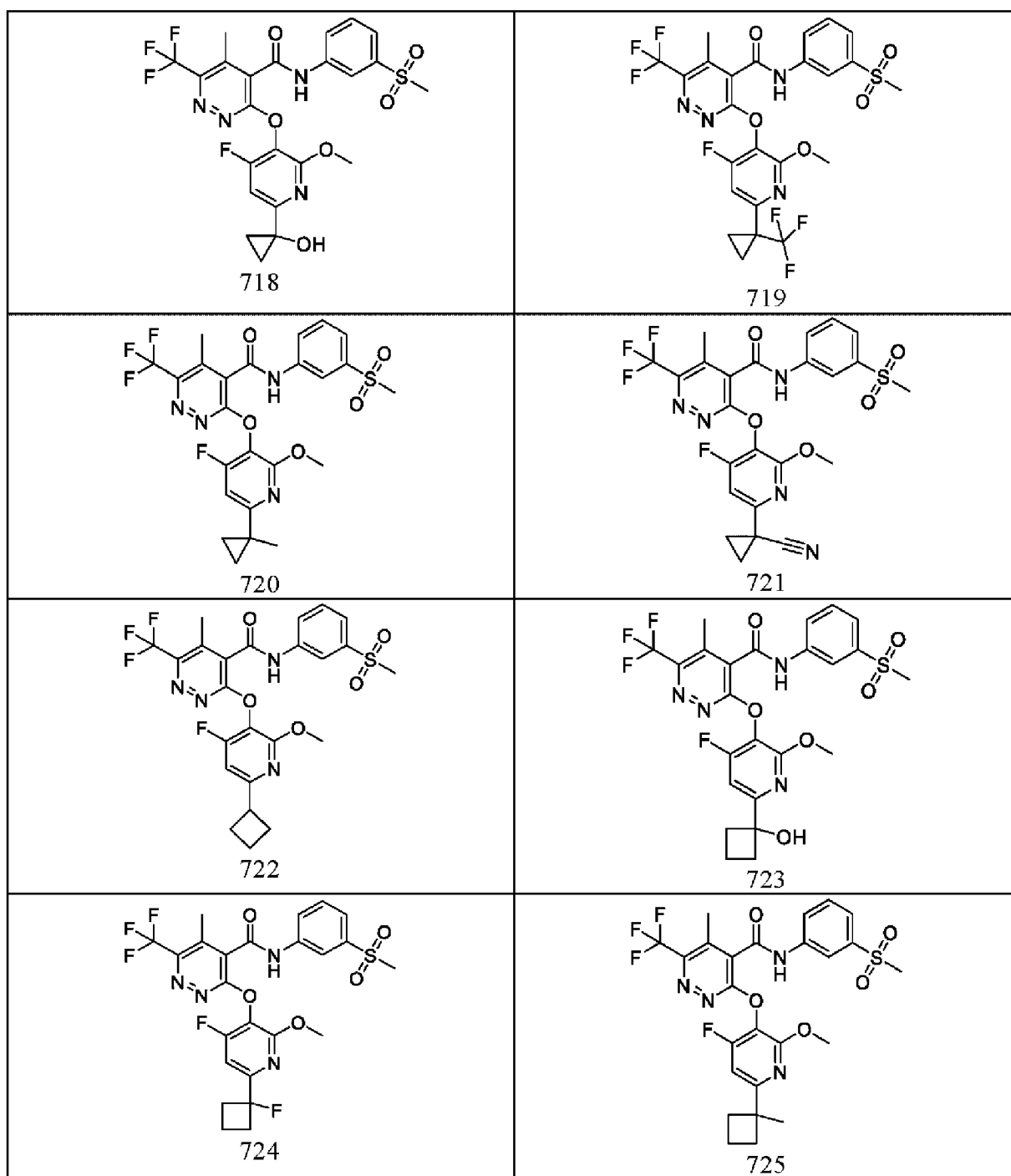


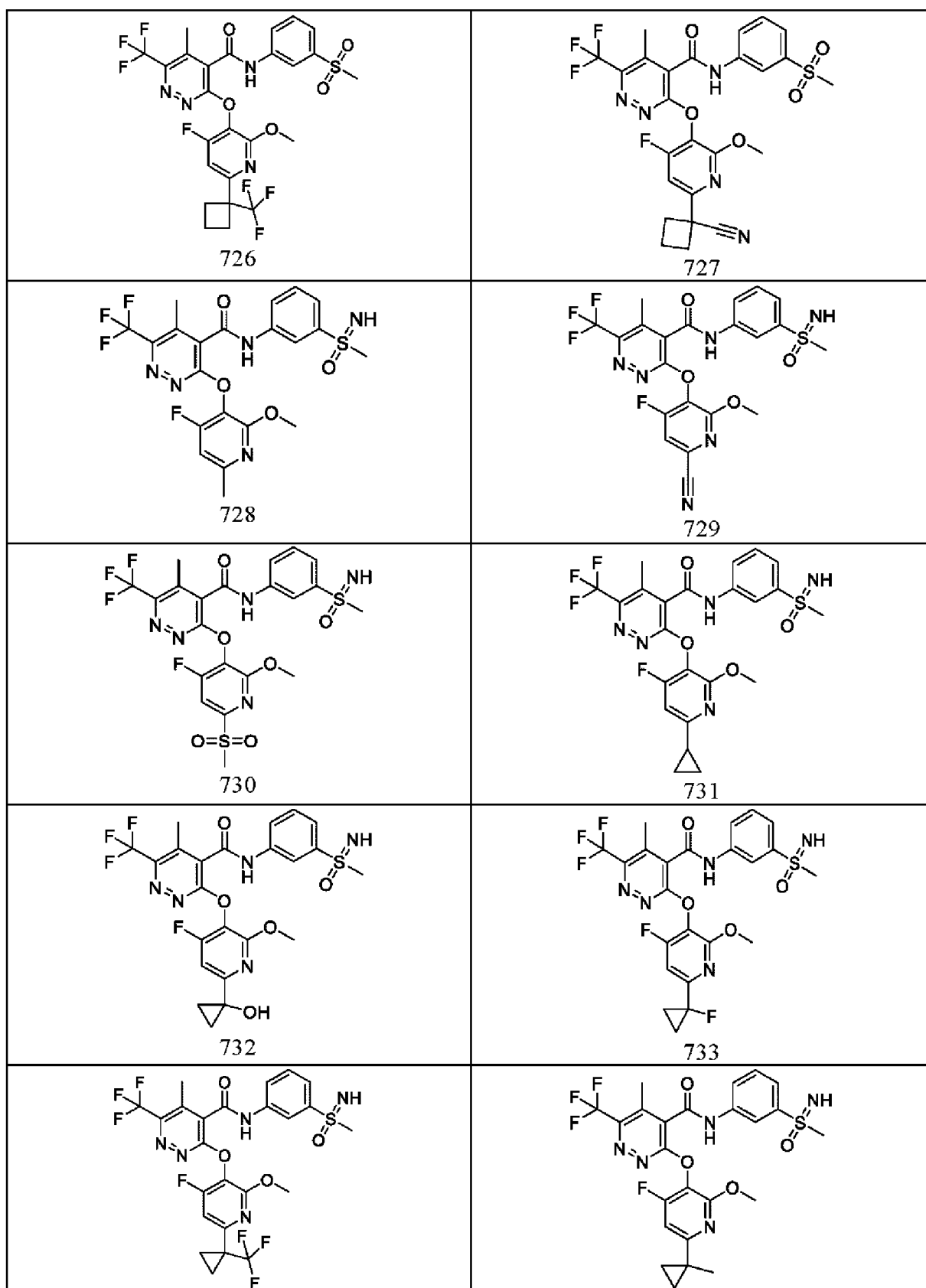


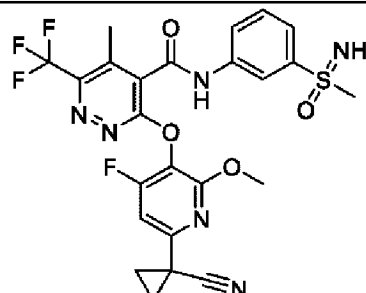
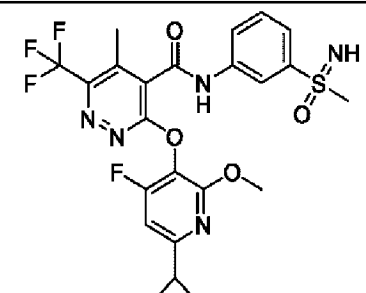
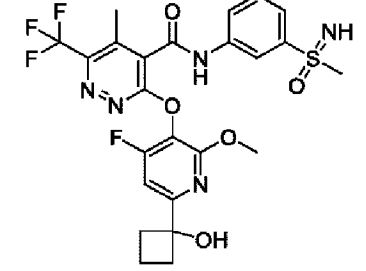
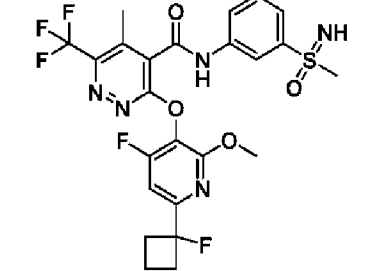
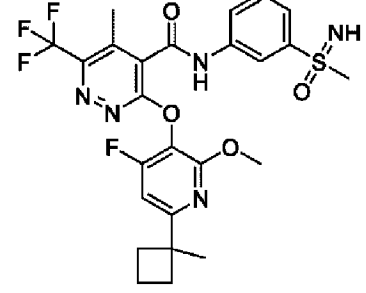
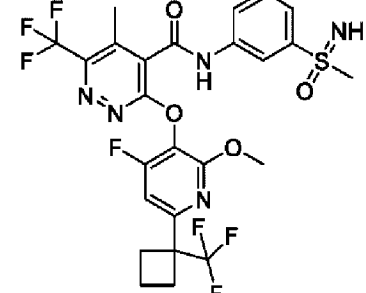
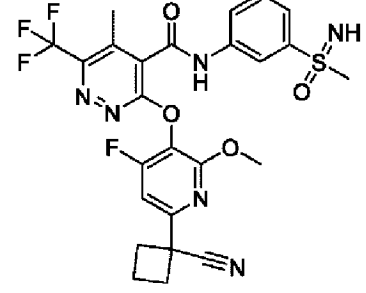
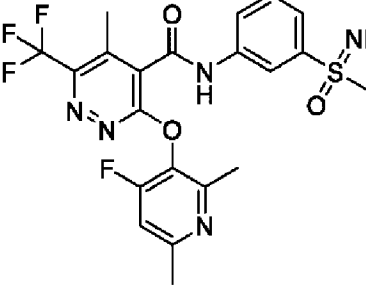


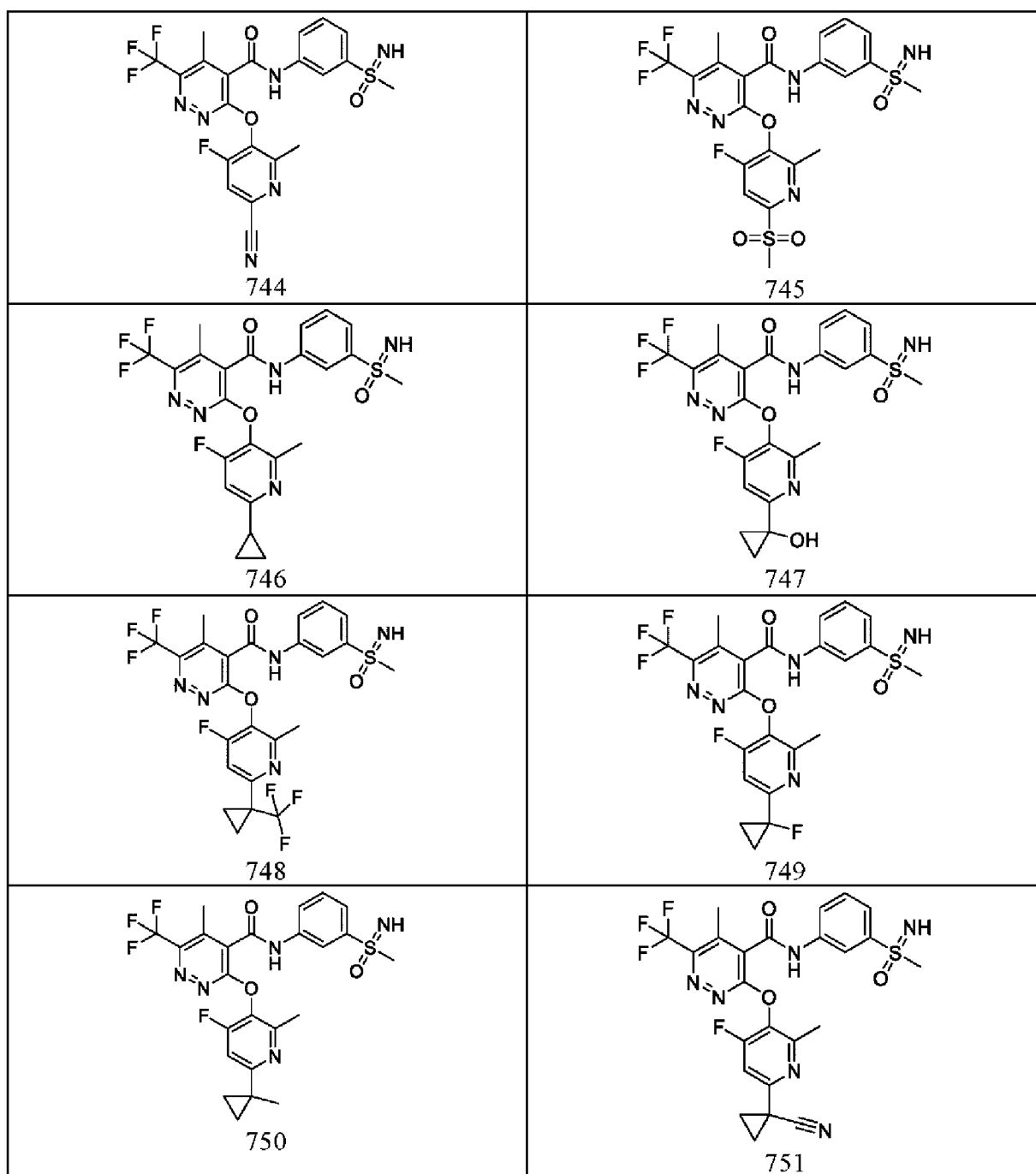


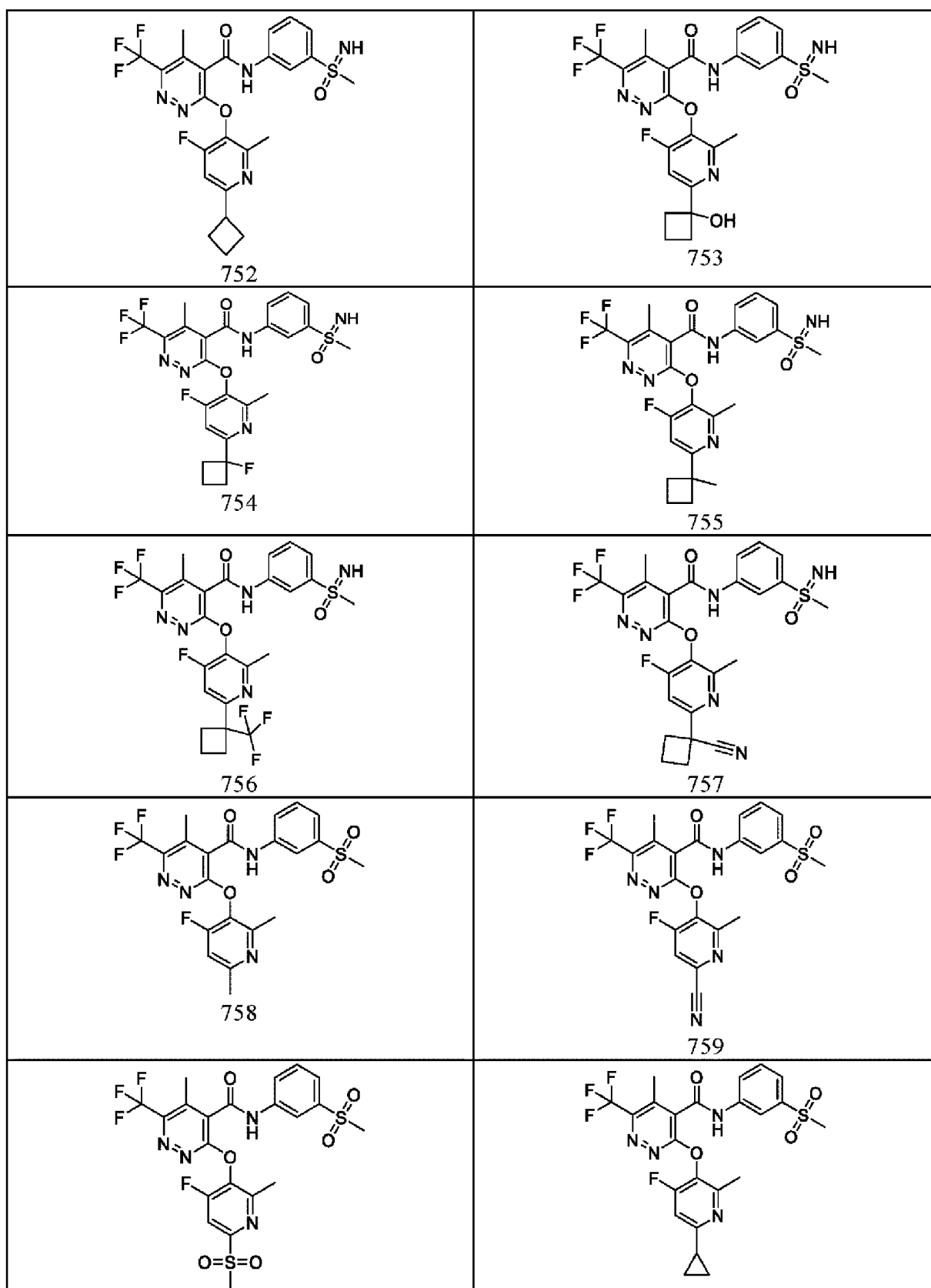


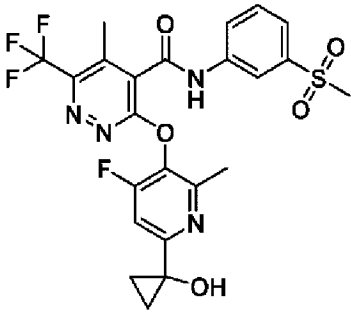
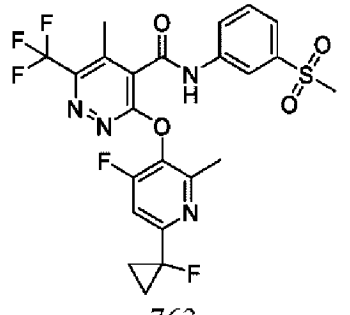
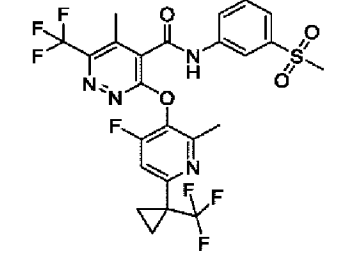
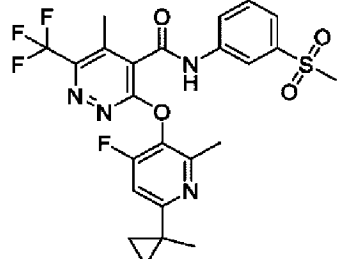
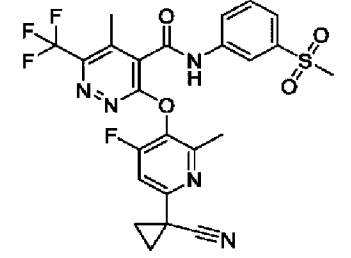
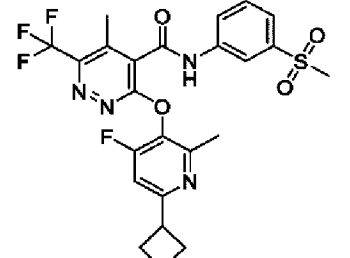
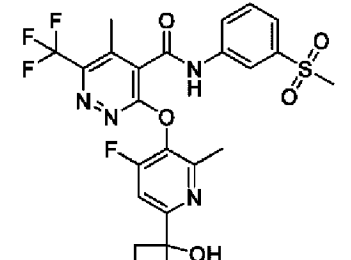
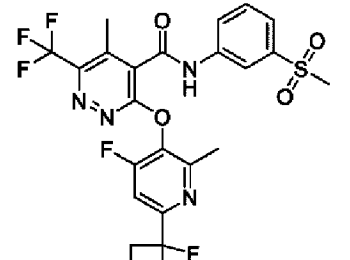
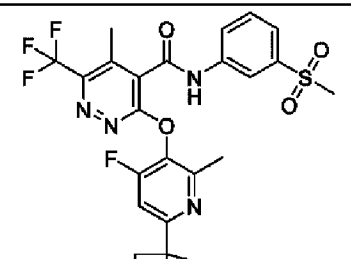
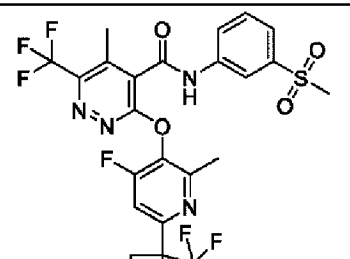


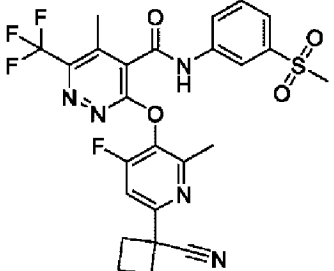
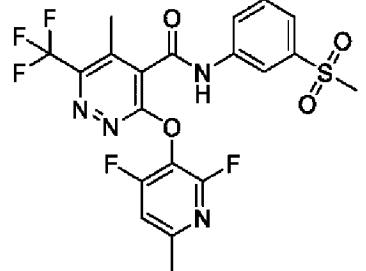
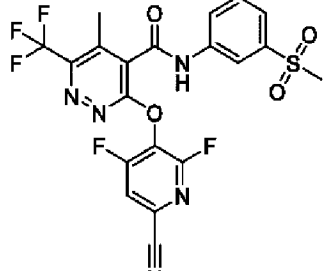
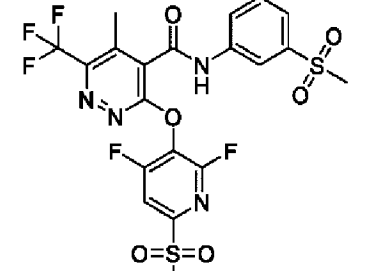
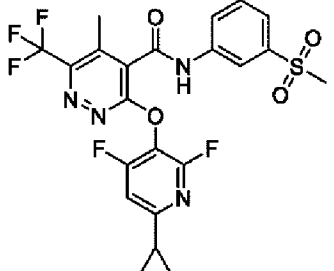
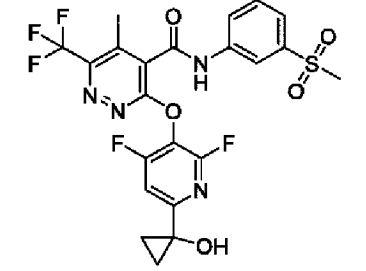
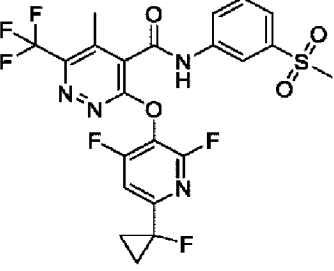
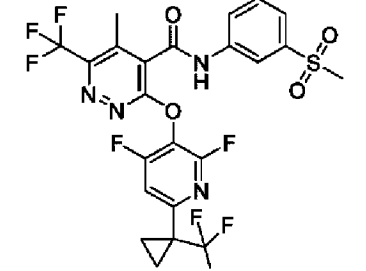



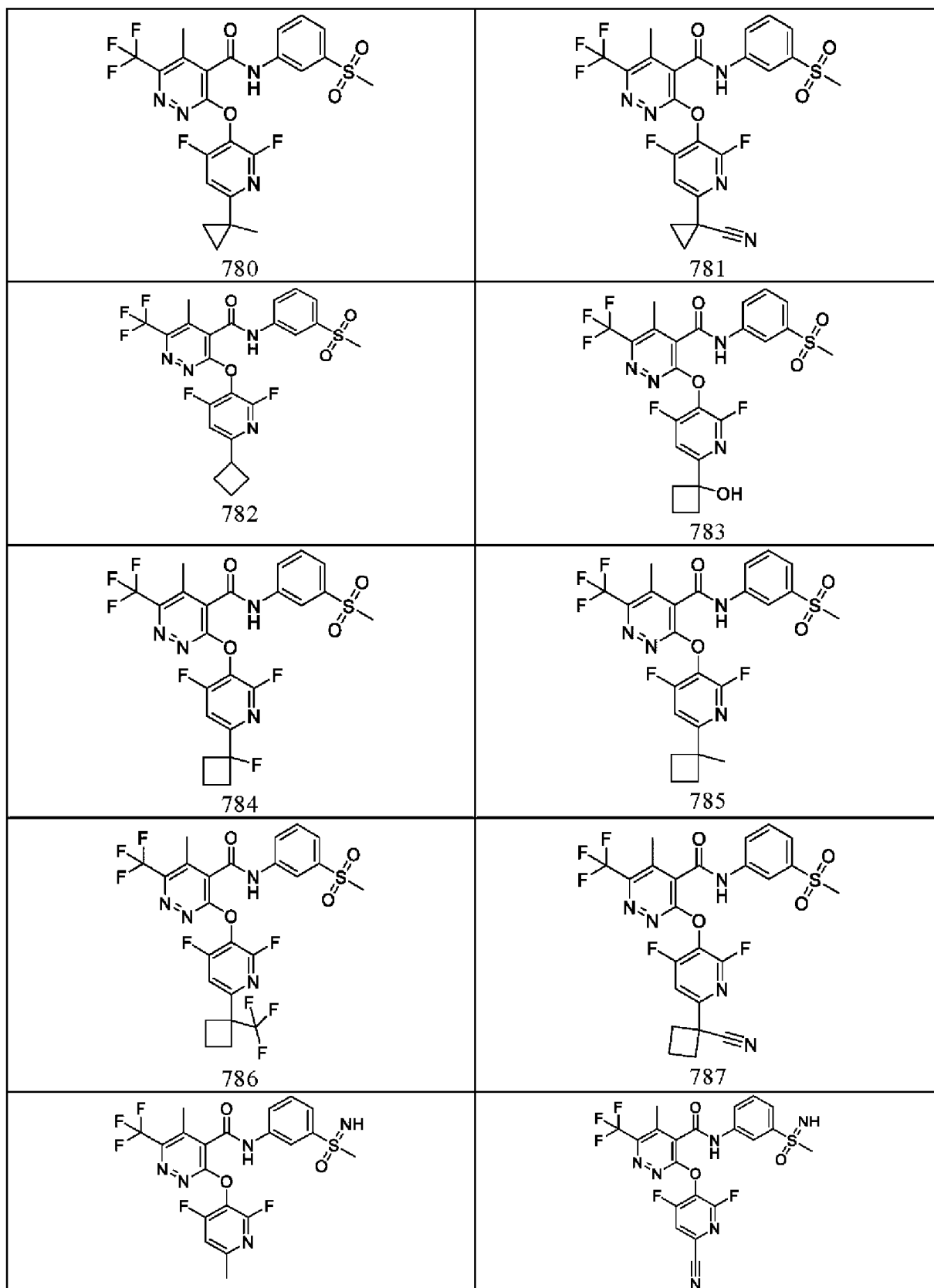
<p style="text-align: center;">734</p>  <p style="text-align: center;">736</p>	<p style="text-align: center;">735</p>  <p style="text-align: center;">737</p>
 <p style="text-align: center;">738</p>	 <p style="text-align: center;">739</p>
 <p style="text-align: center;">740</p>	 <p style="text-align: center;">741</p>
 <p style="text-align: center;">742</p>	 <p style="text-align: center;">743</p>

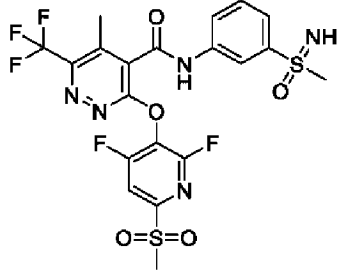
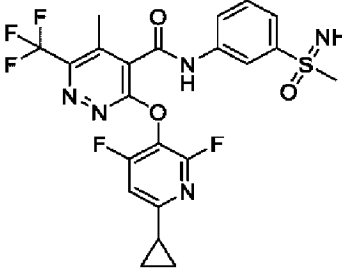
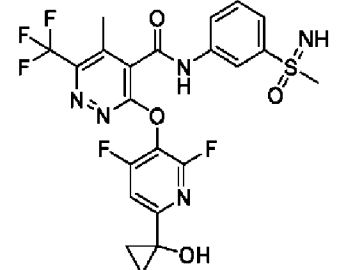
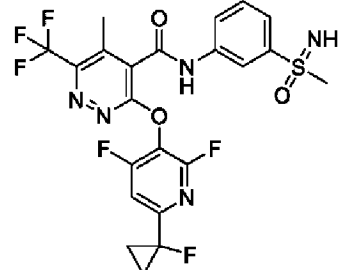
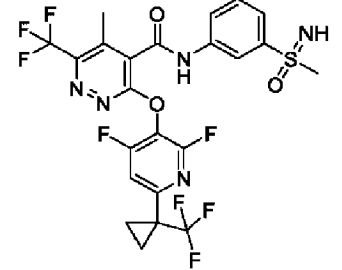
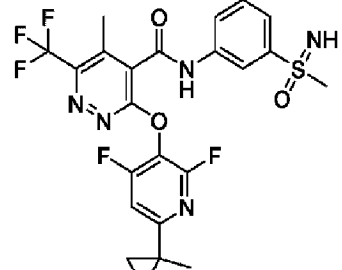
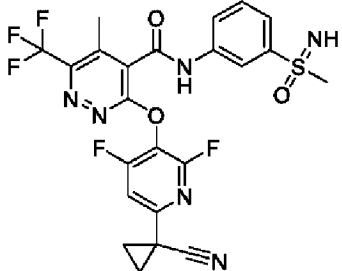
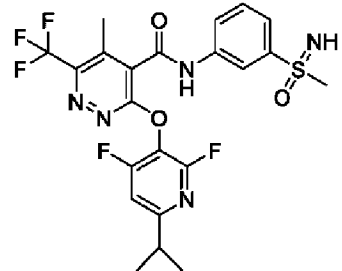
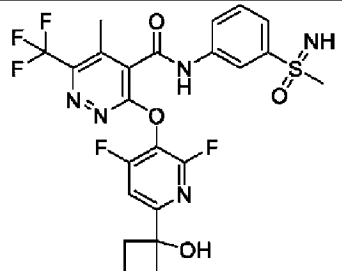
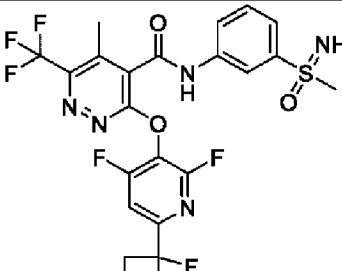




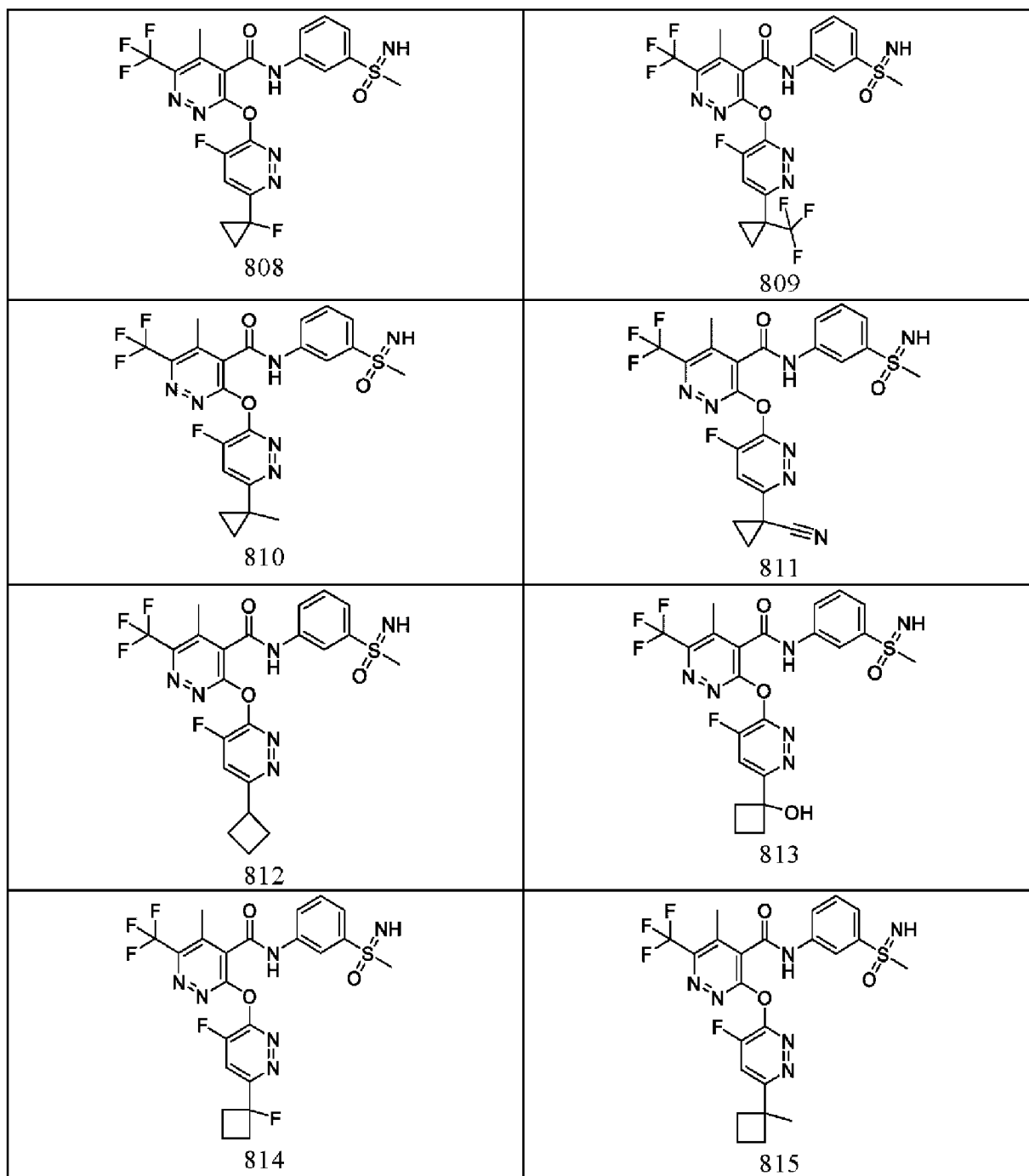
<p style="text-align: center;">760</p>  <p style="text-align: center;">762</p>	<p style="text-align: center;">761</p>  <p style="text-align: center;">763</p>
 <p style="text-align: center;">764</p>	 <p style="text-align: center;">765</p>
 <p style="text-align: center;">766</p>	 <p style="text-align: center;">767</p>
 <p style="text-align: center;">768</p>	 <p style="text-align: center;">769</p>
 <p style="text-align: center;">770</p>	

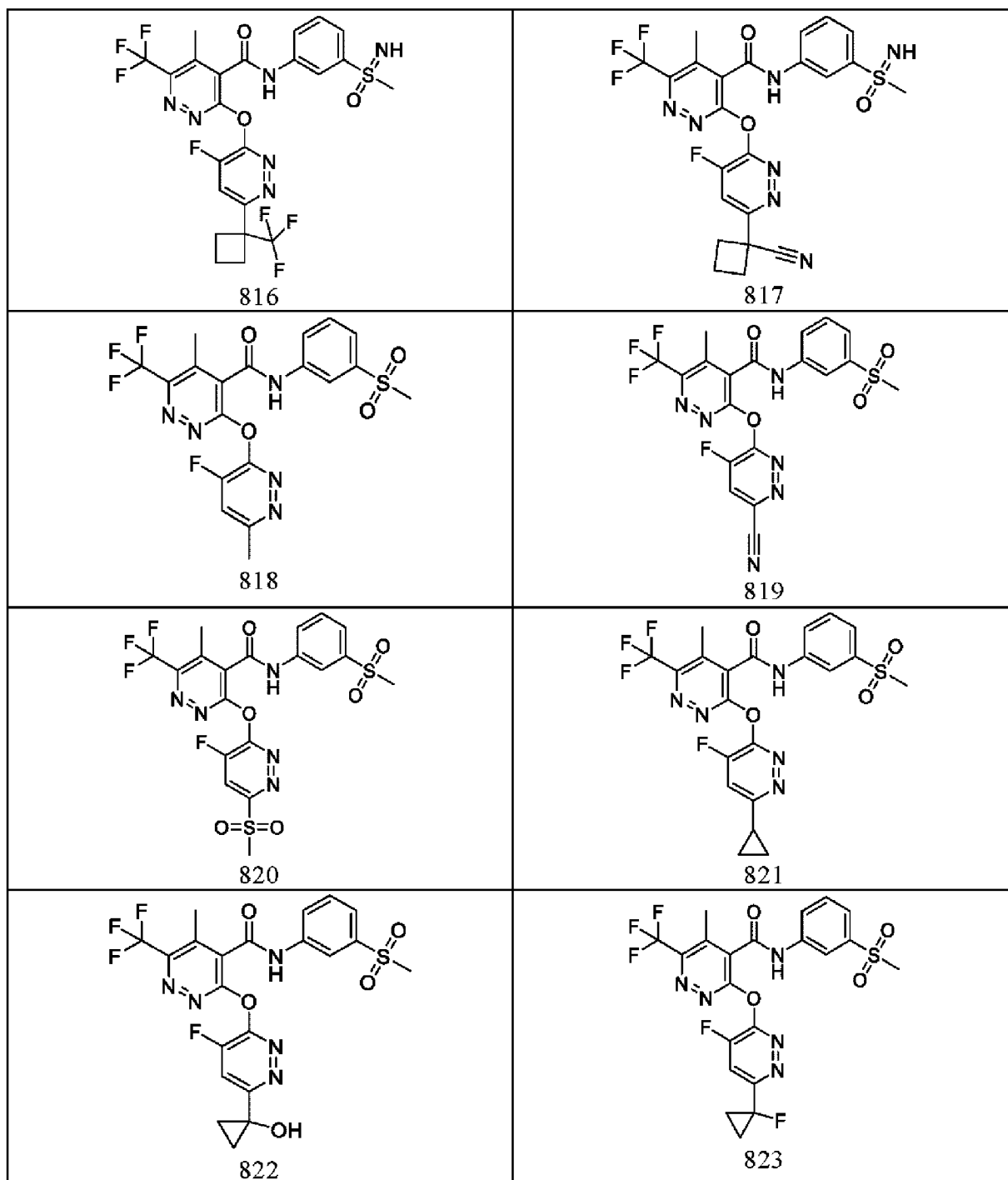
 <p>772</p>	 <p>771</p>
 <p>774</p>	 <p>773</p>
 <p>776</p>	 <p>775</p>
 <p>778</p>	 <p>777</p>
	 <p>779</p>

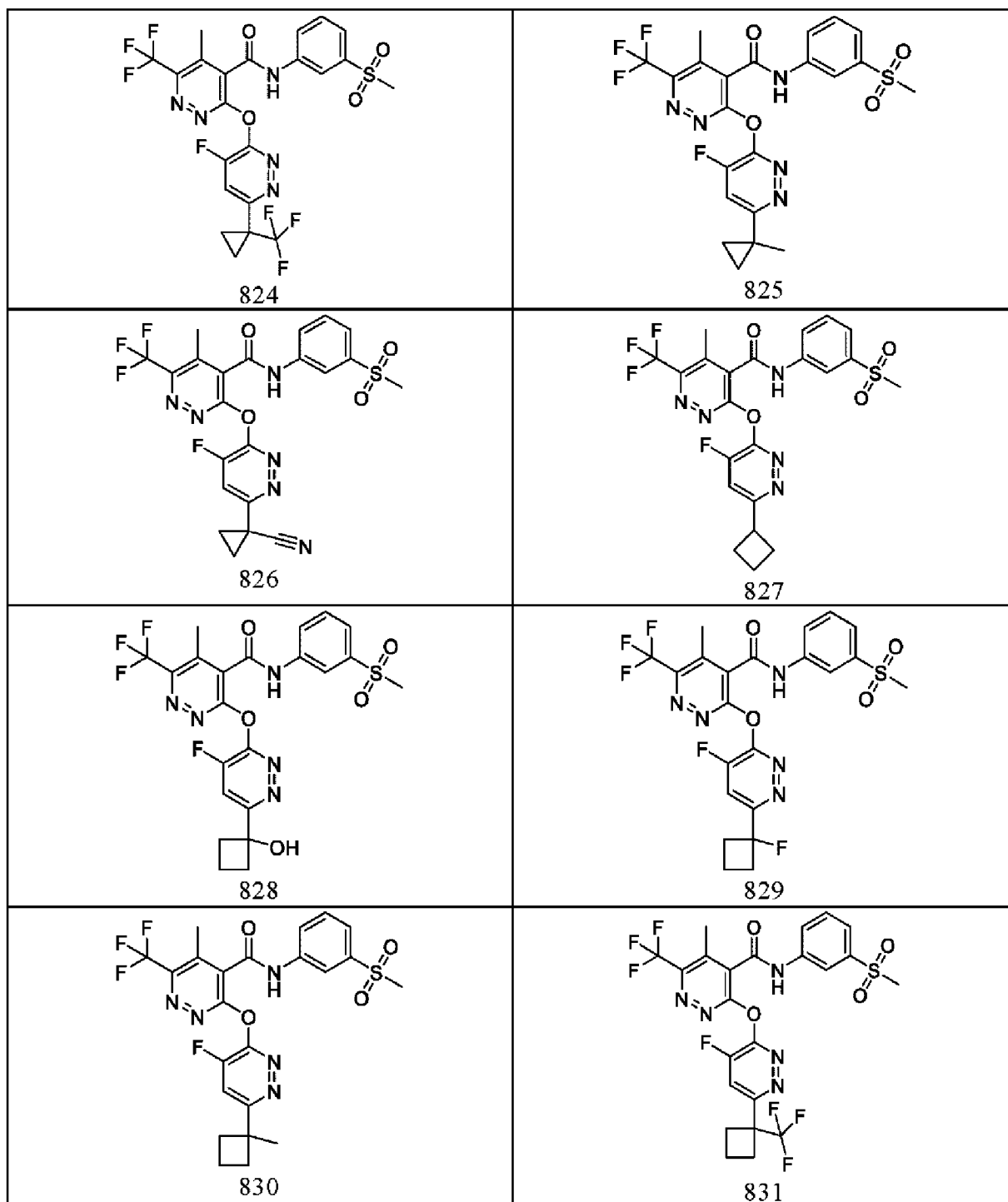


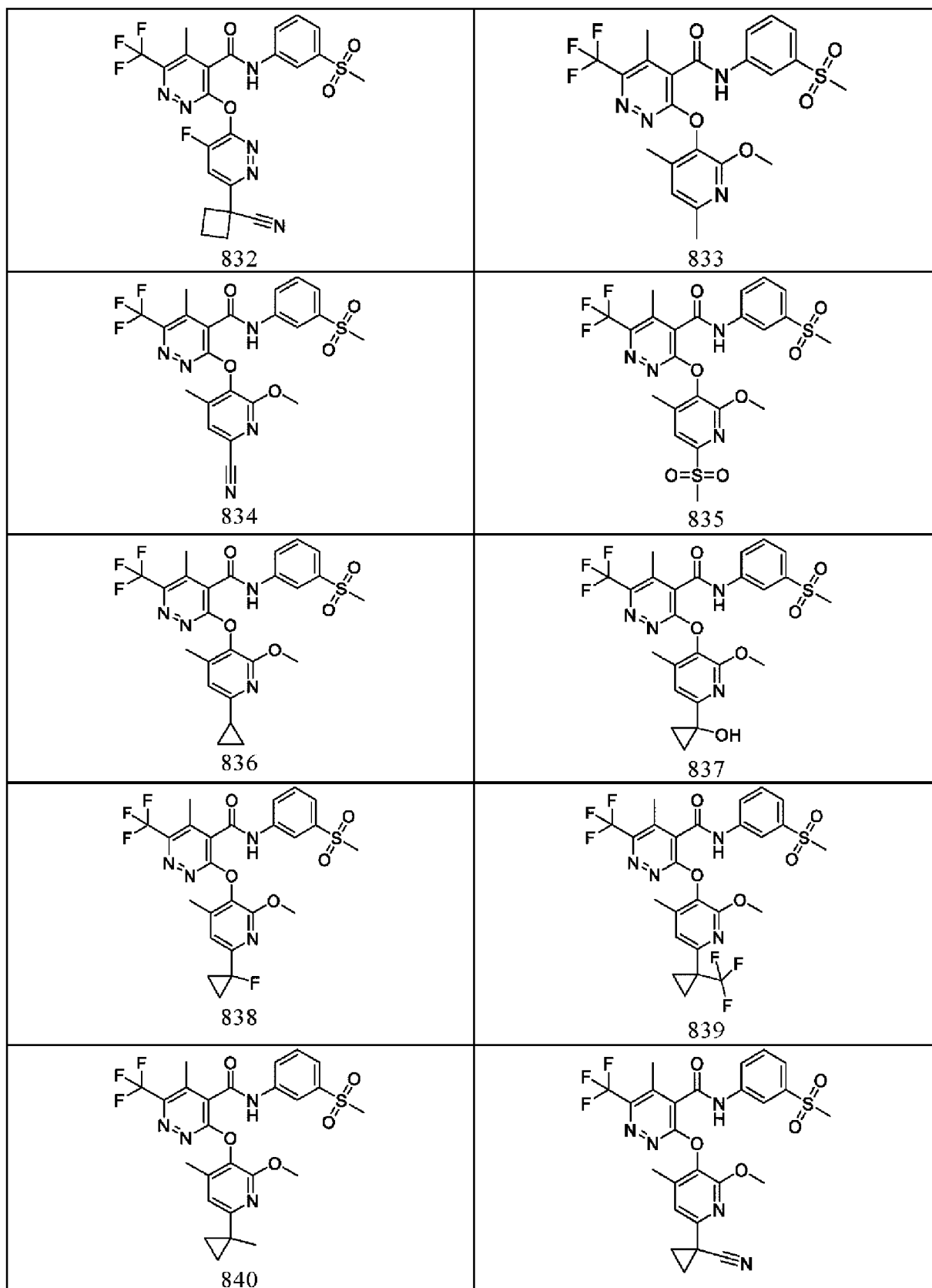
<p style="text-align: center;">788</p>  <p style="text-align: center;">790</p>	<p style="text-align: center;">789</p>  <p style="text-align: center;">791</p>
 <p style="text-align: center;">792</p>	 <p style="text-align: center;">793</p>
 <p style="text-align: center;">794</p>	 <p style="text-align: center;">795</p>
 <p style="text-align: center;">796</p>	 <p style="text-align: center;">797</p>
 <p style="text-align: center;">798</p>	

	799
<p>800</p>	<p>801</p>
<p>802</p>	<p>803</p>
<p>804</p>	<p>805</p>
<p>806</p>	<p>807</p>

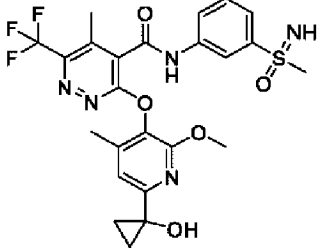
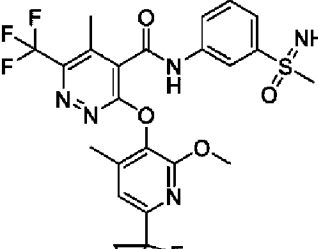
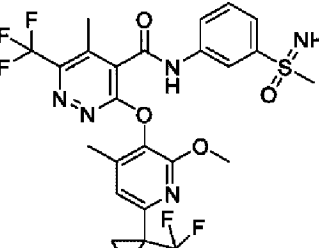
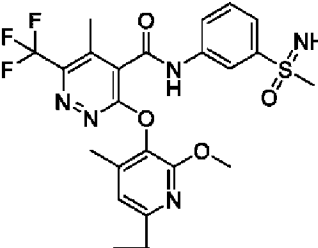
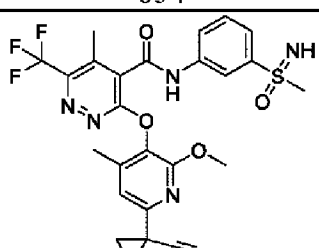
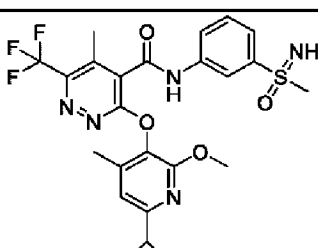
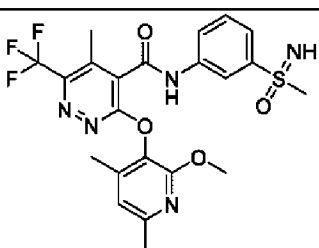
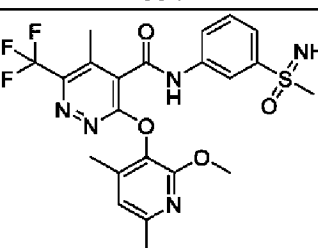
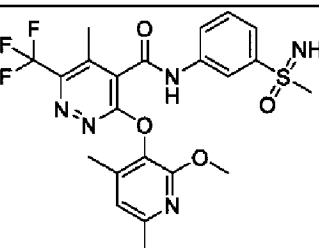
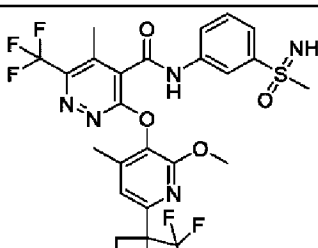


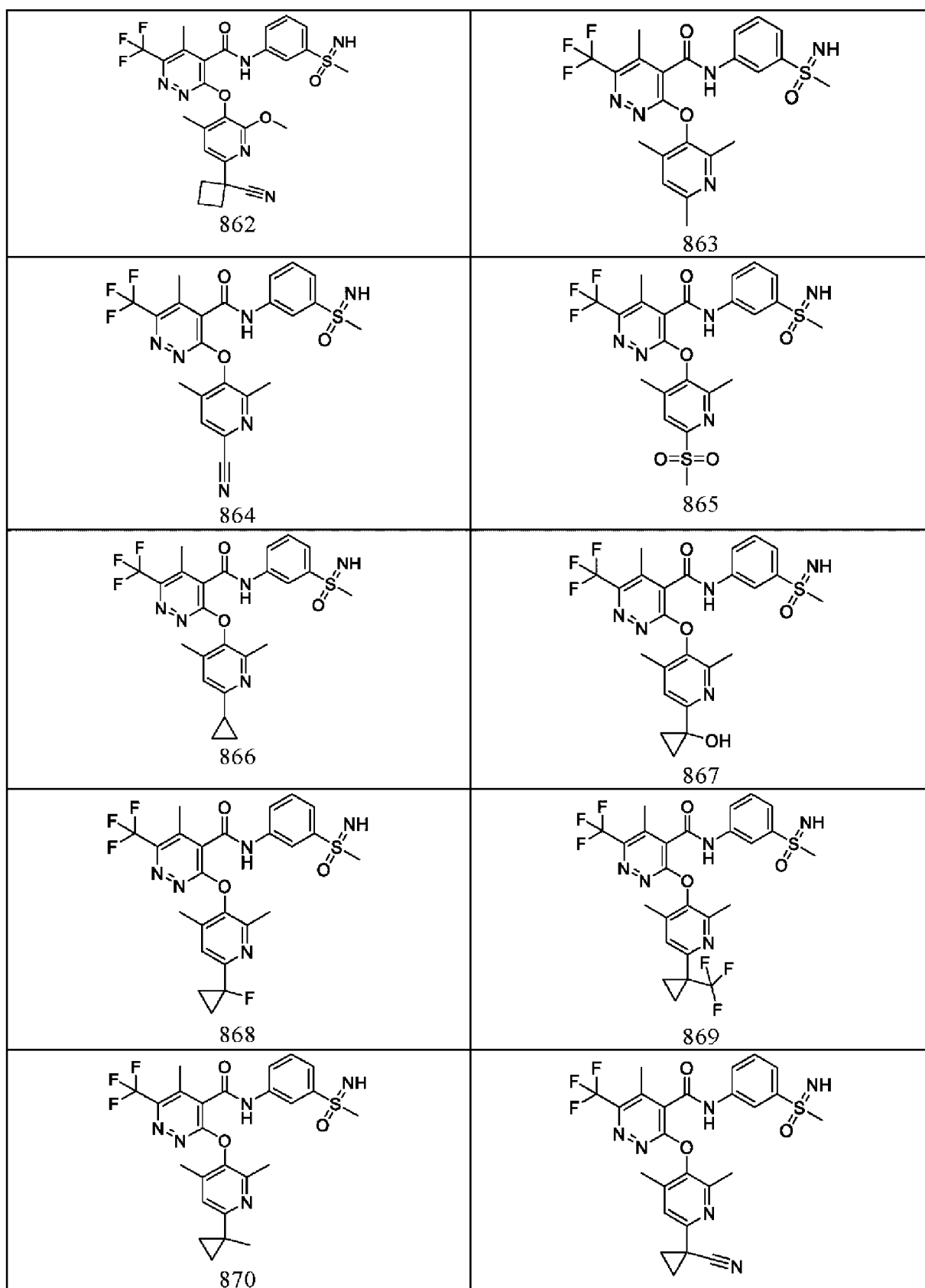


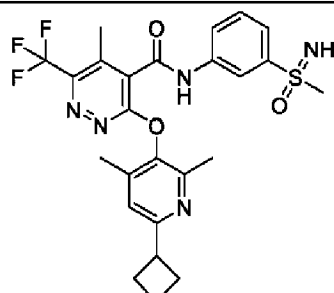
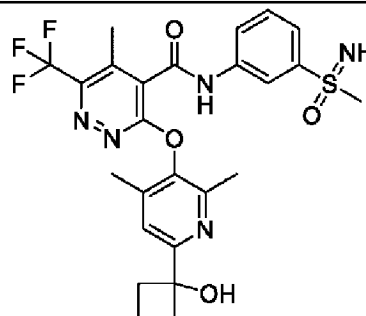
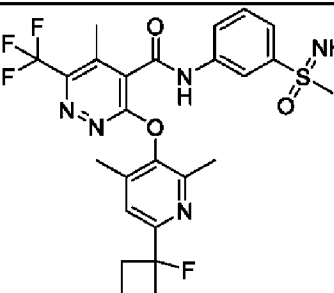
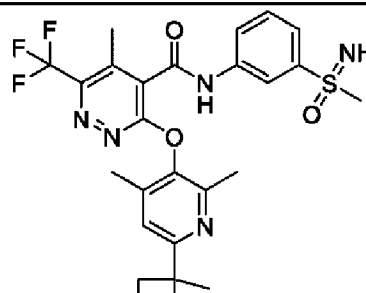
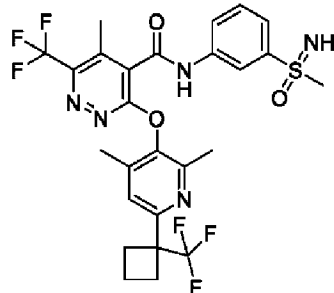
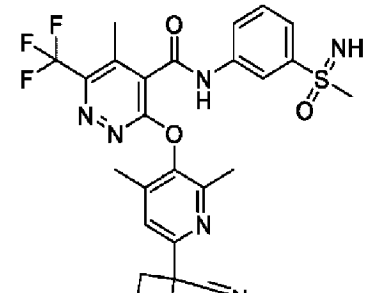
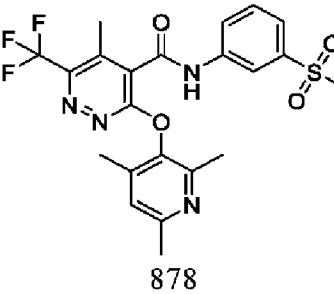
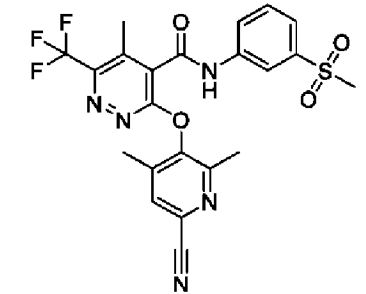


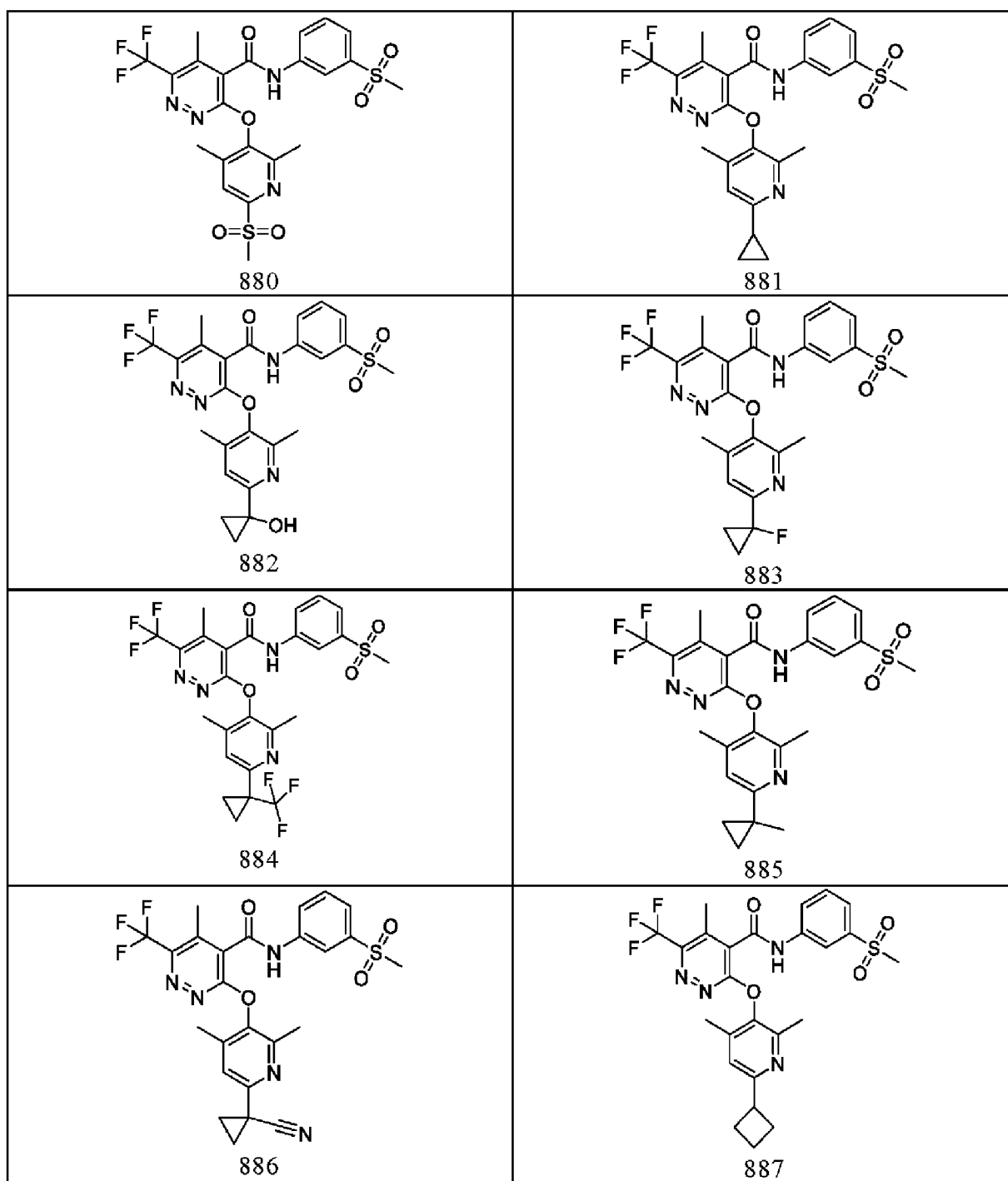


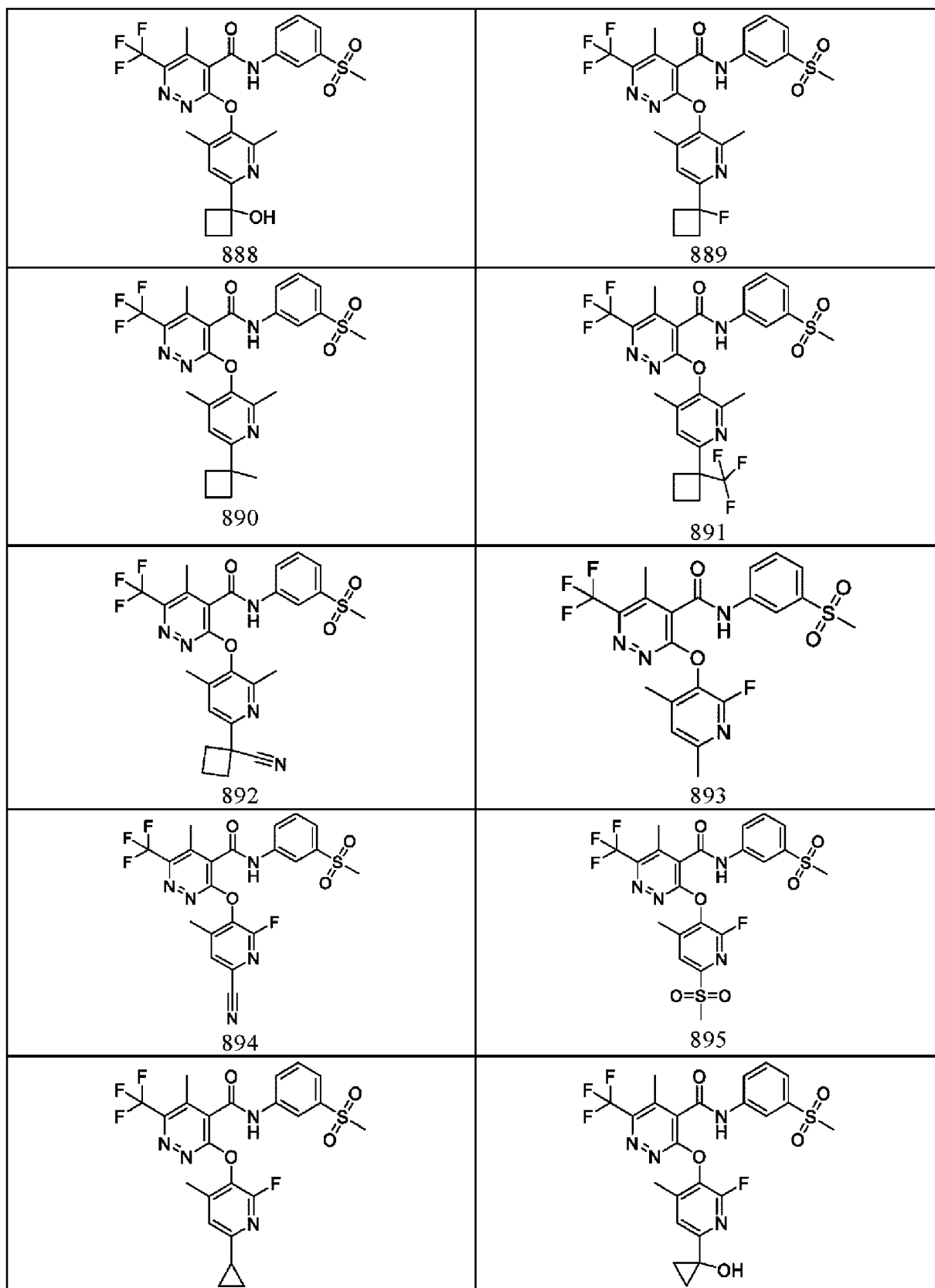
<p>842</p>	<p>841</p> <p>843</p>
<p>844</p>	<p>845</p>
<p>846</p>	<p>847</p>
<p>848</p>	<p>849</p>
<p>850</p>	<p>851</p>

850	851
 <p>852</p>	 <p>853</p>
 <p>854</p>	 <p>855</p>
 <p>856</p>	 <p>857</p>
 <p>858</p>	 <p>859</p>
 <p>860</p>	 <p>861</p>

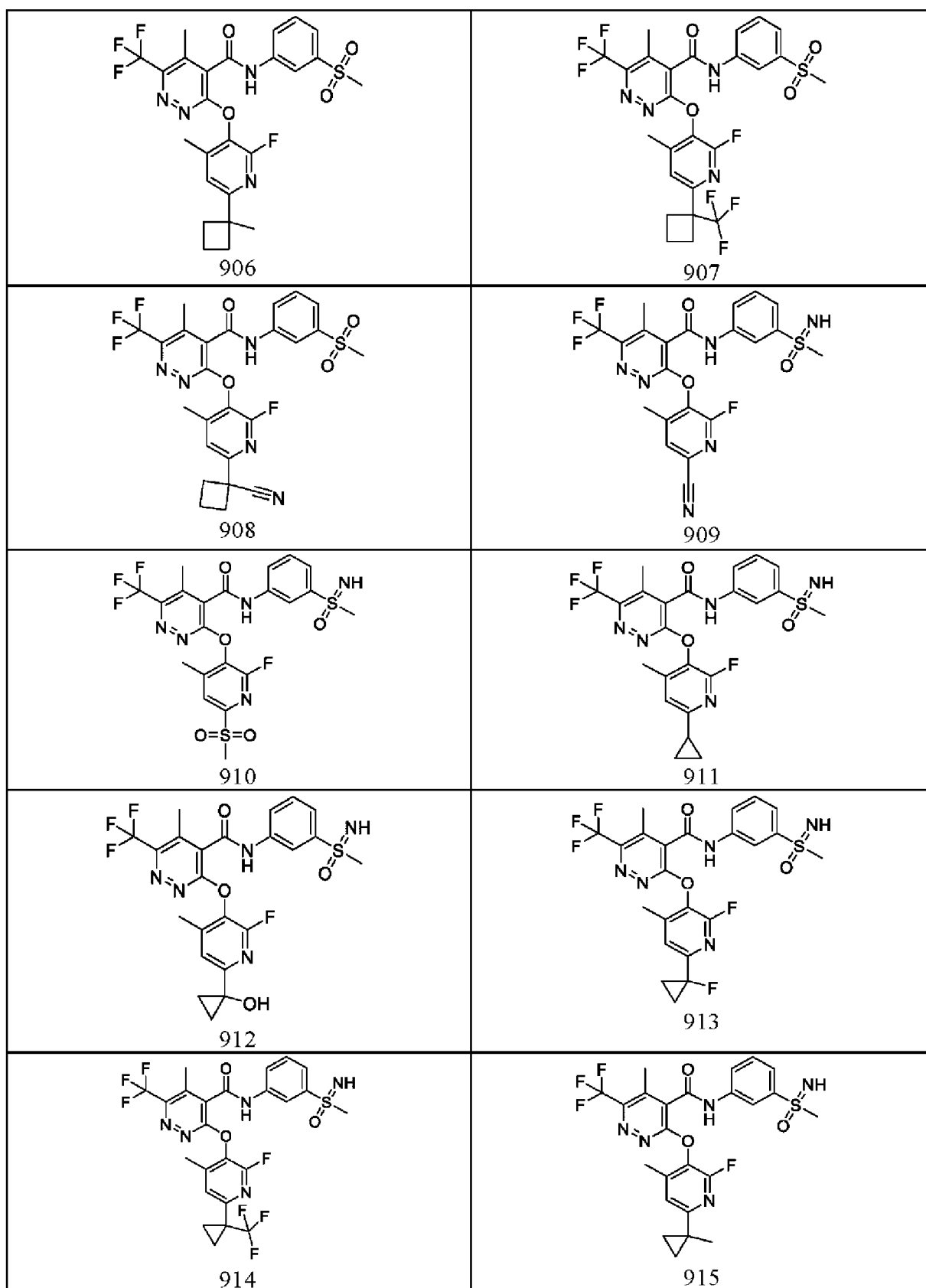


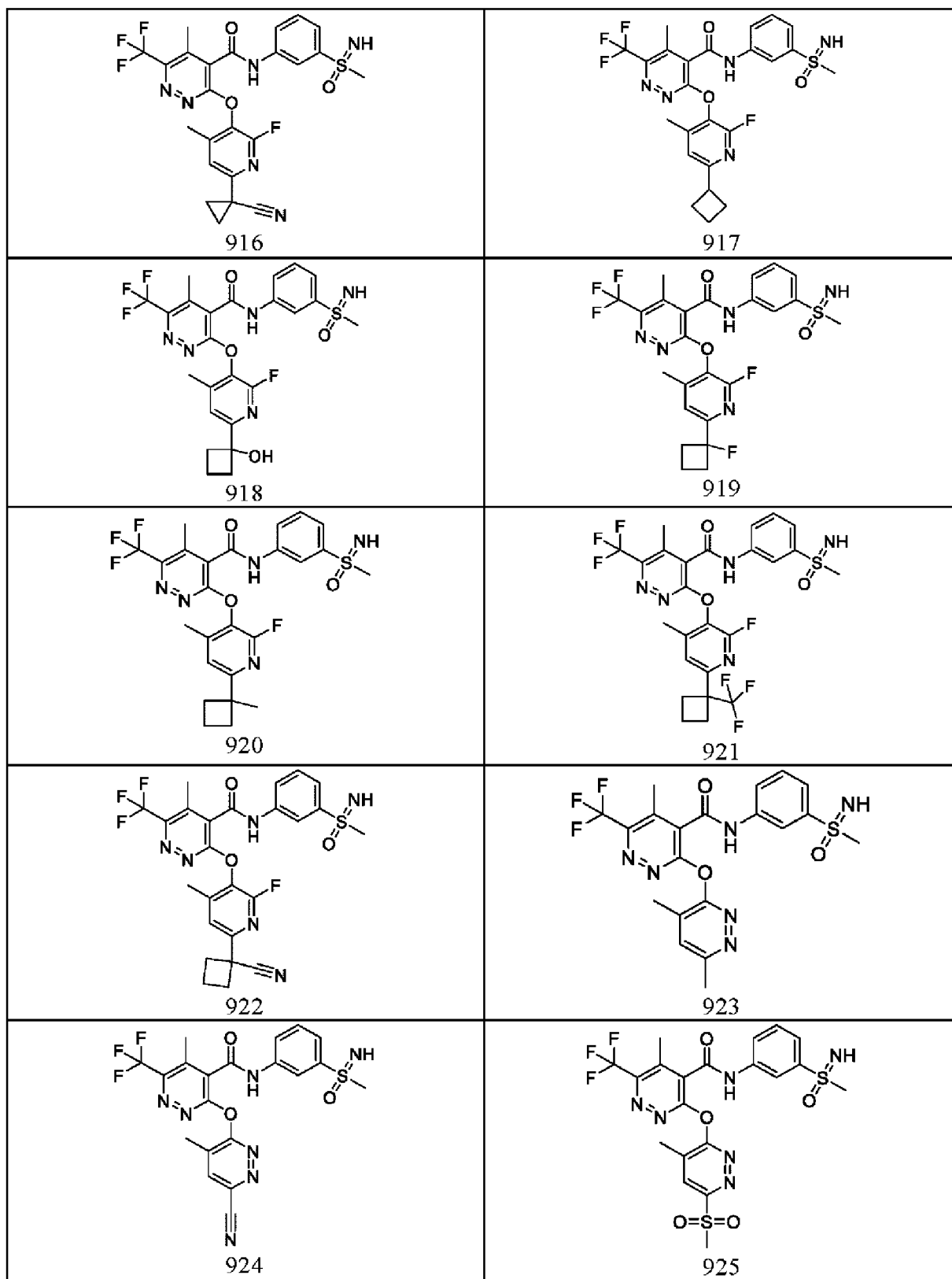
 <p>872</p>	 <p>871</p> <p>873</p>
 <p>874</p>	 <p>875</p>
 <p>876</p>	 <p>877</p>
 <p>878</p>	 <p>879</p>

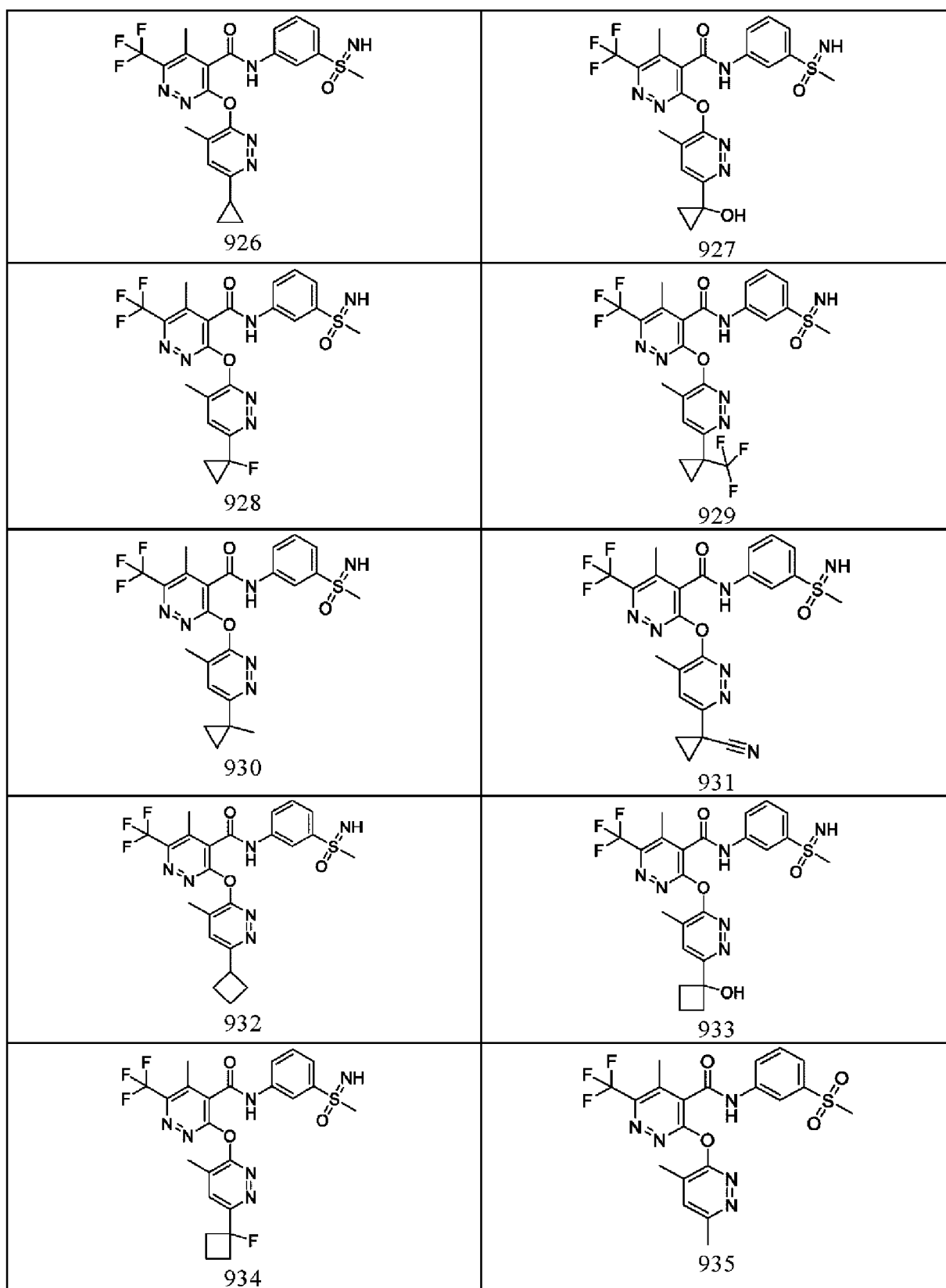


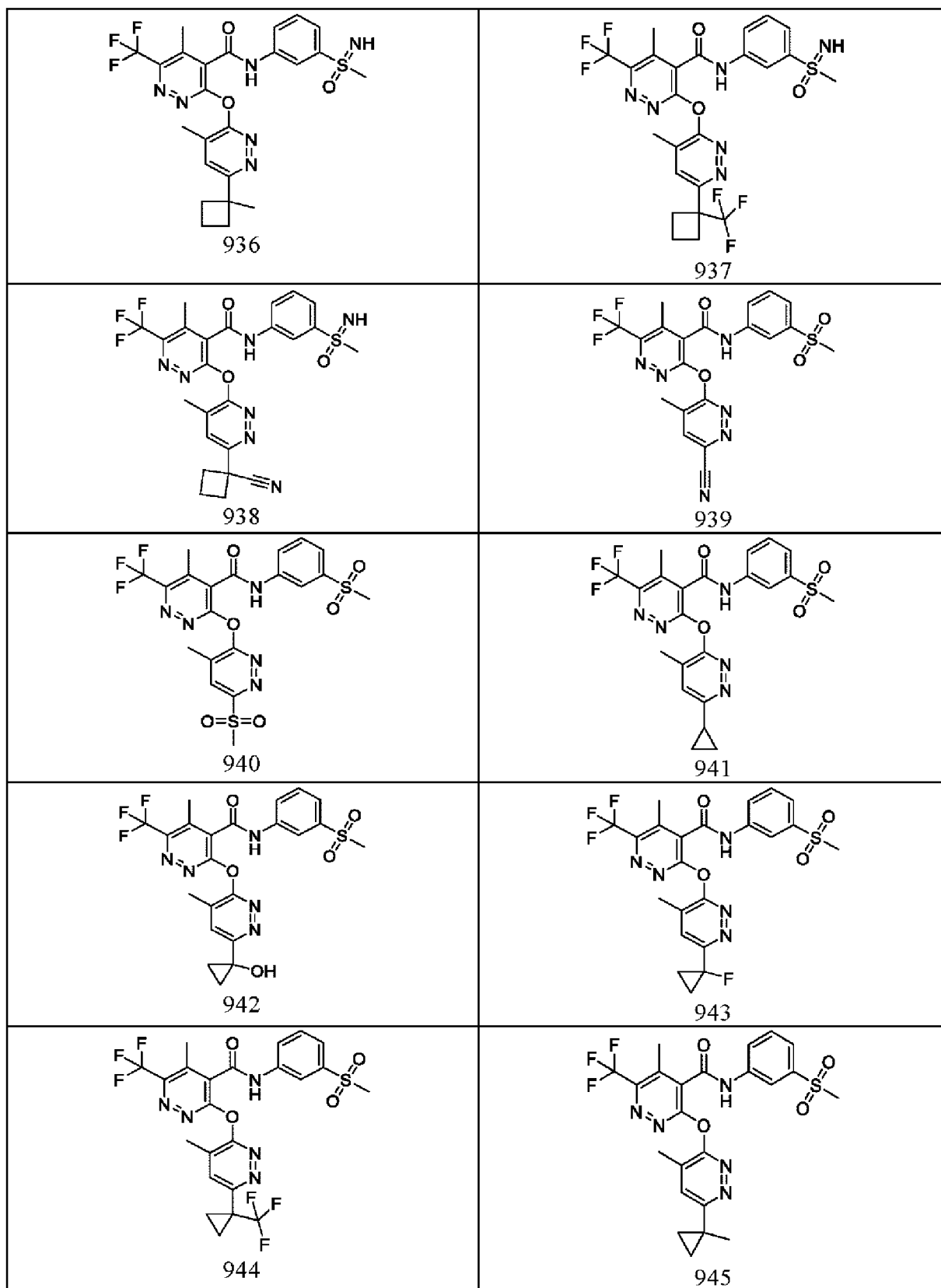


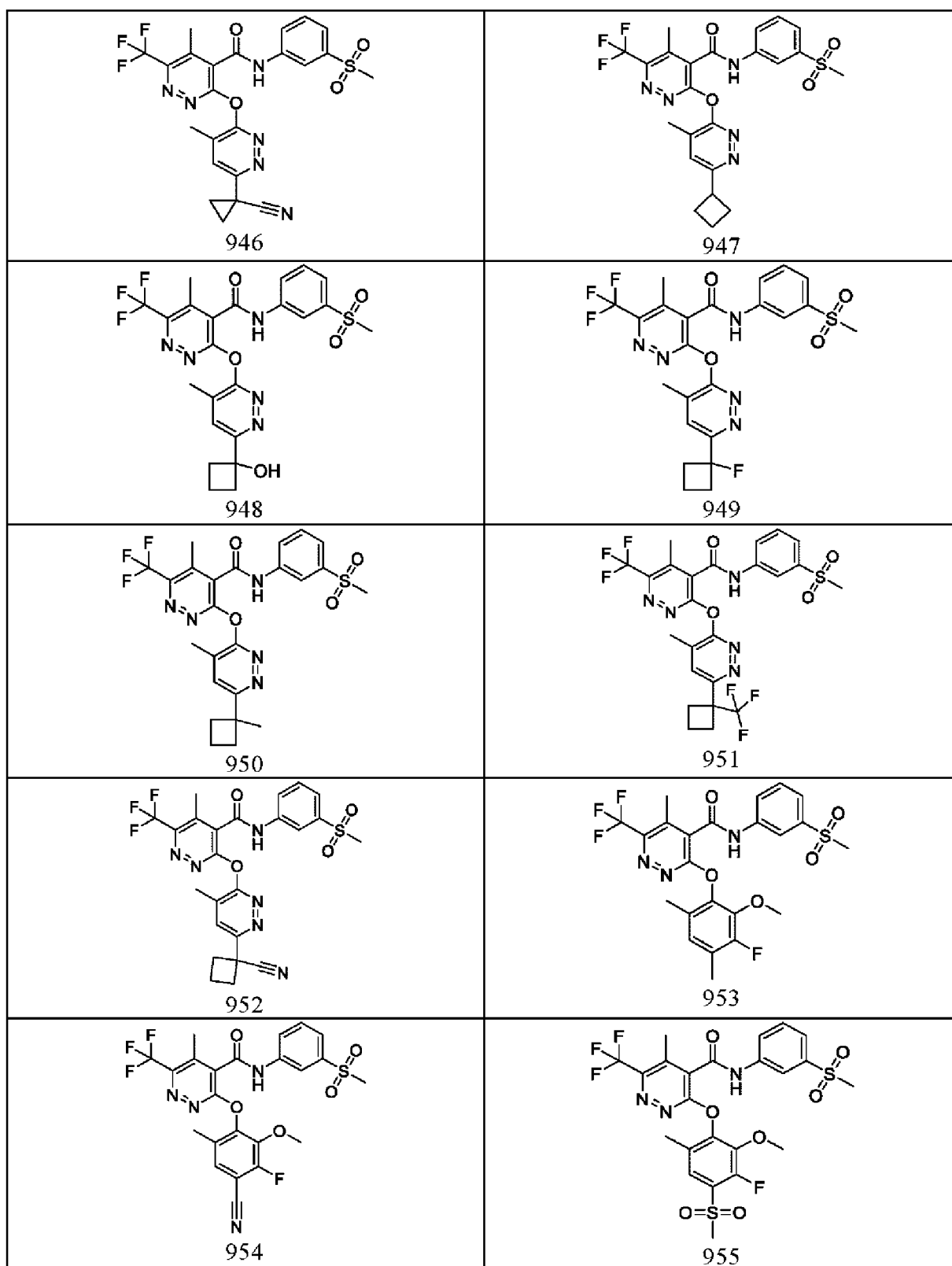
<p style="text-align: center;">896</p> <p style="text-align: center;">898</p>	<p style="text-align: center;">897</p> <p style="text-align: center;">899</p>
<p style="text-align: center;">900</p>	<p style="text-align: center;">901</p>
<p style="text-align: center;">902</p>	<p style="text-align: center;">903</p>
<p style="text-align: center;">904</p>	<p style="text-align: center;">905</p>

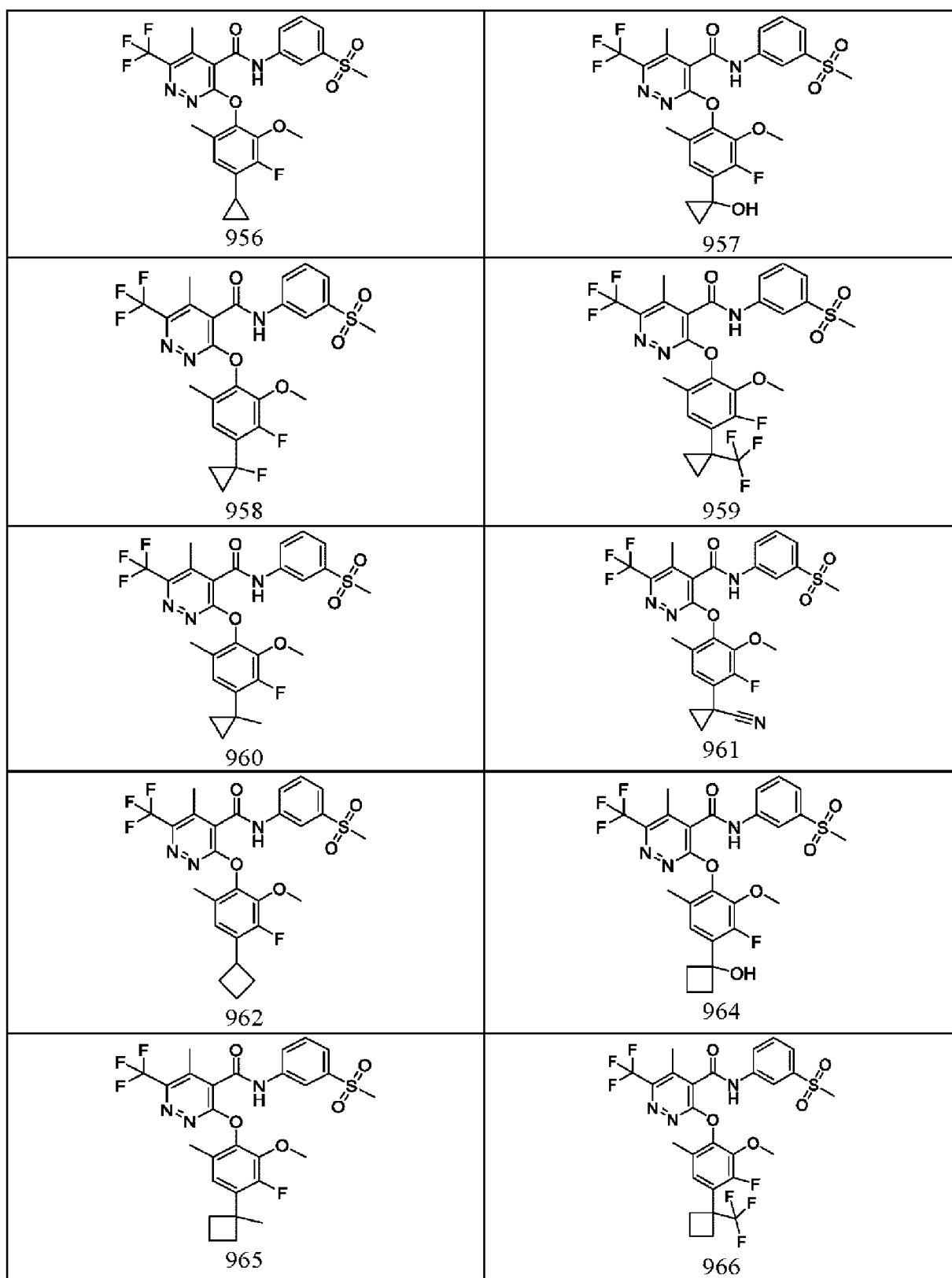


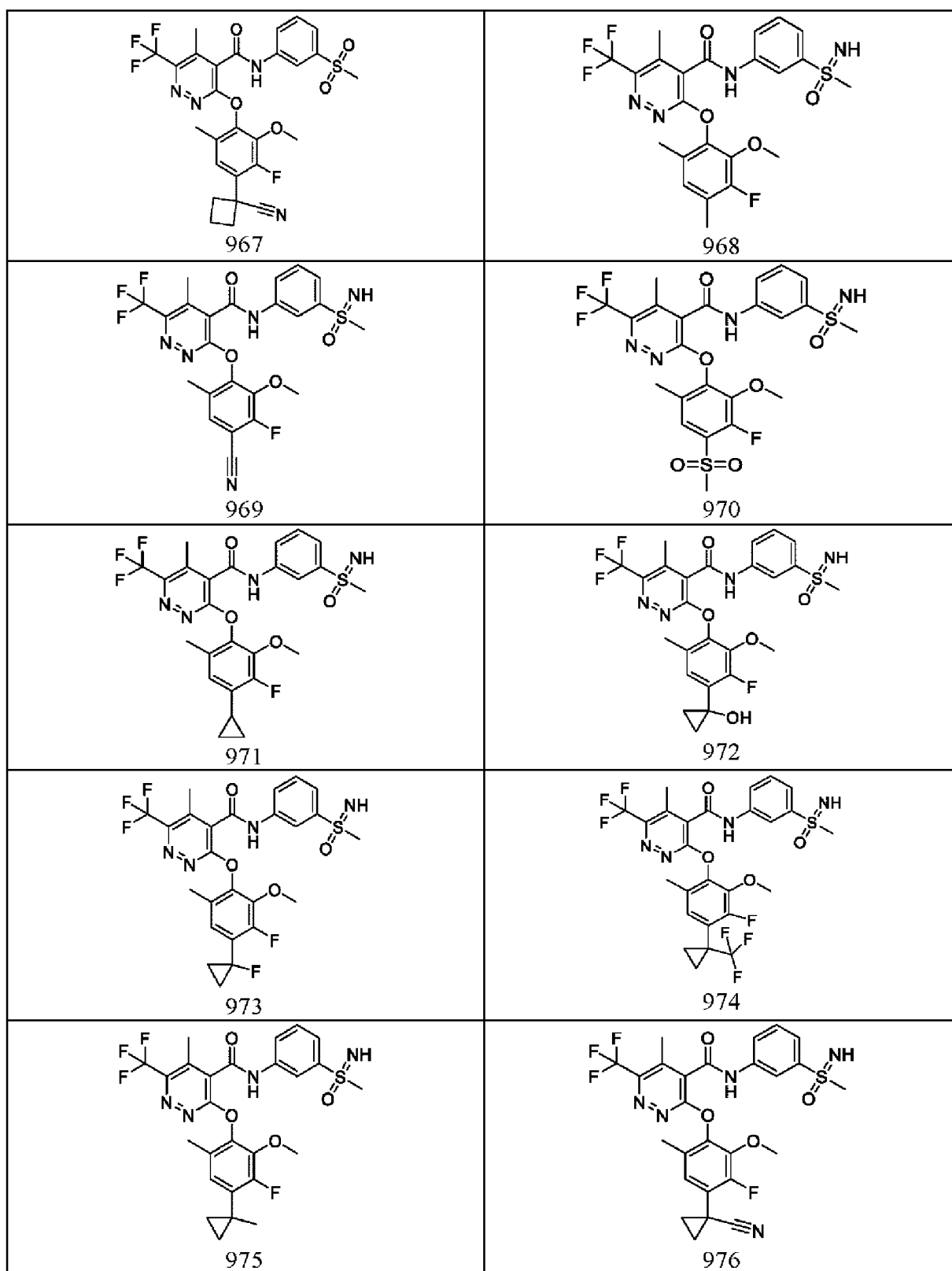


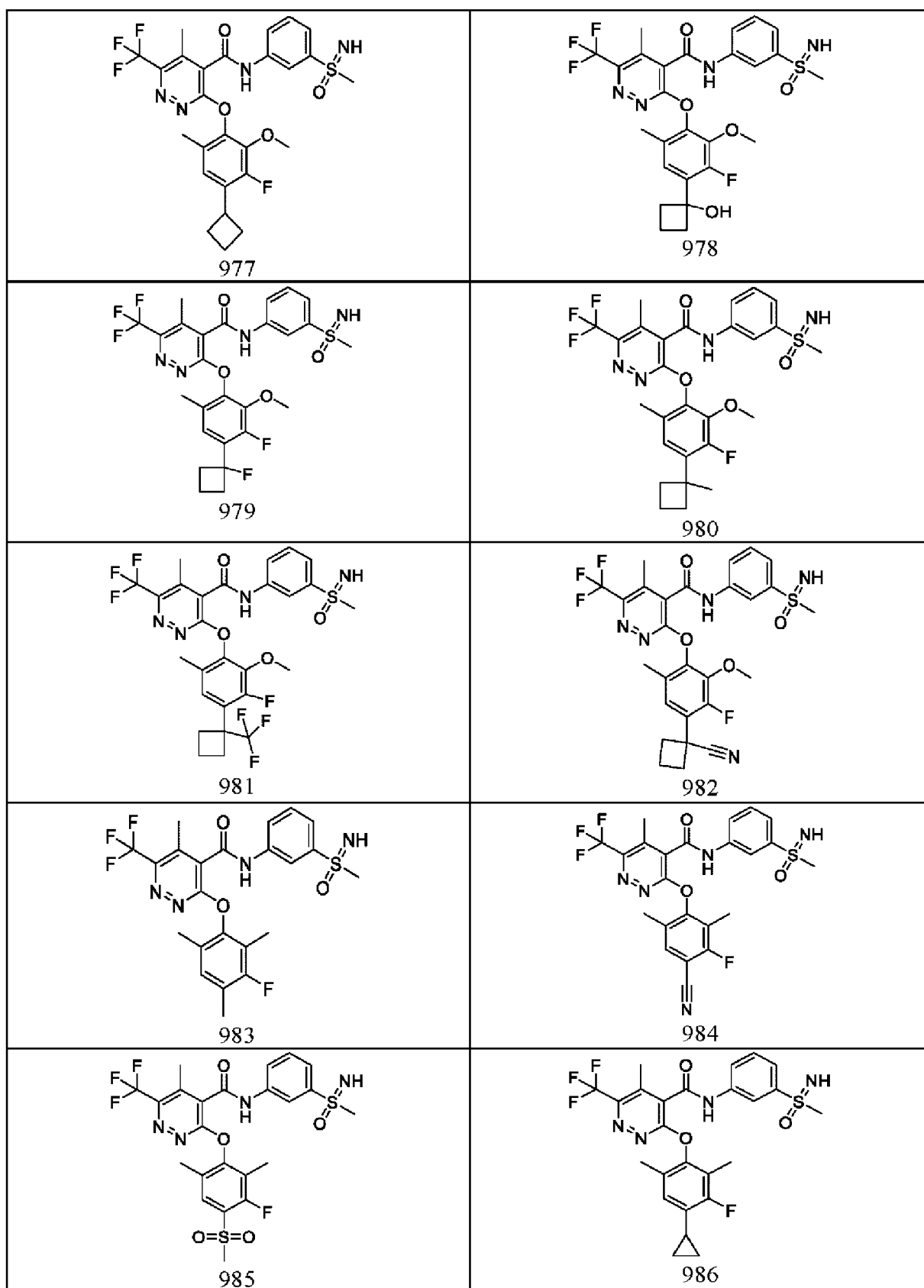


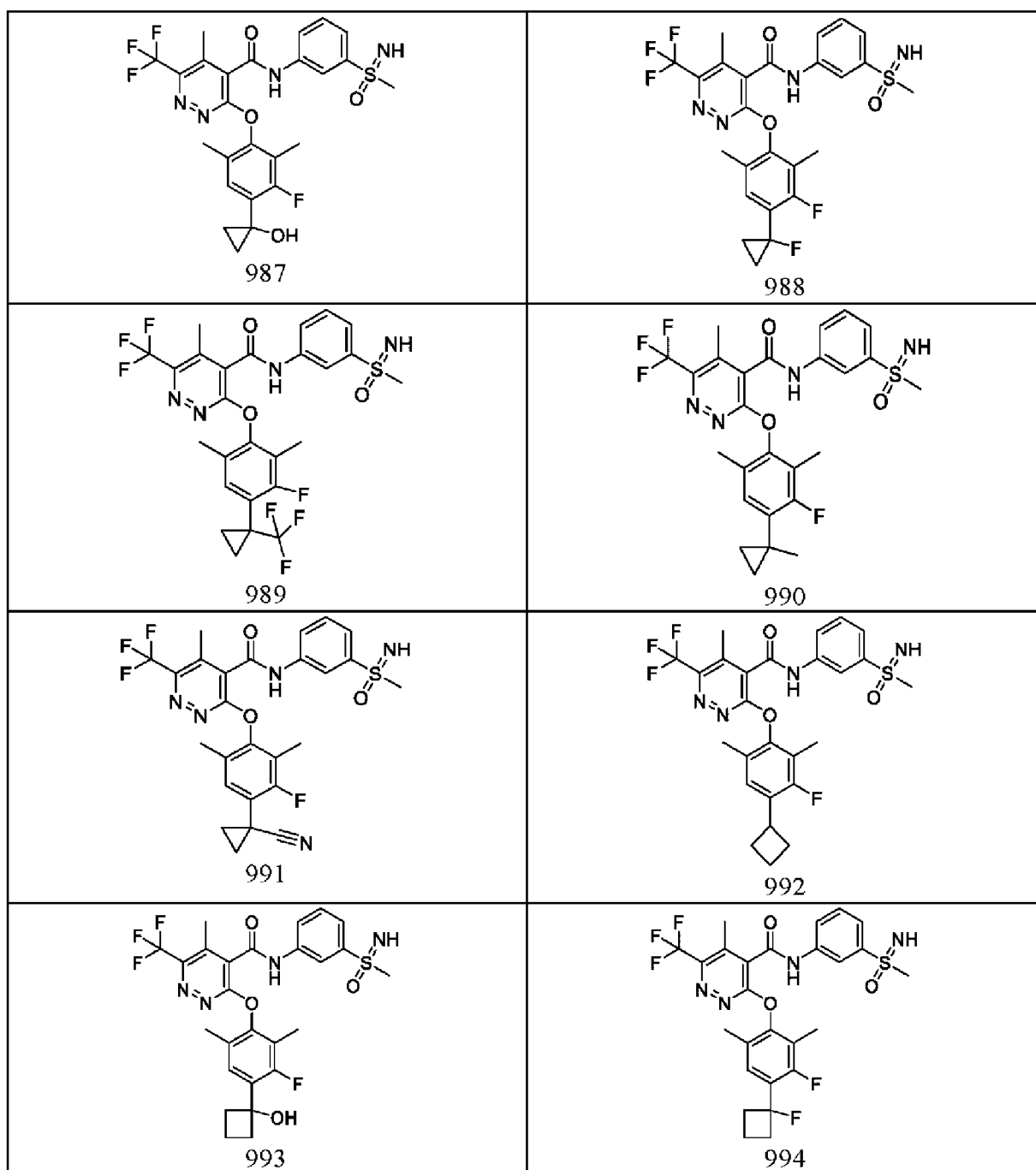


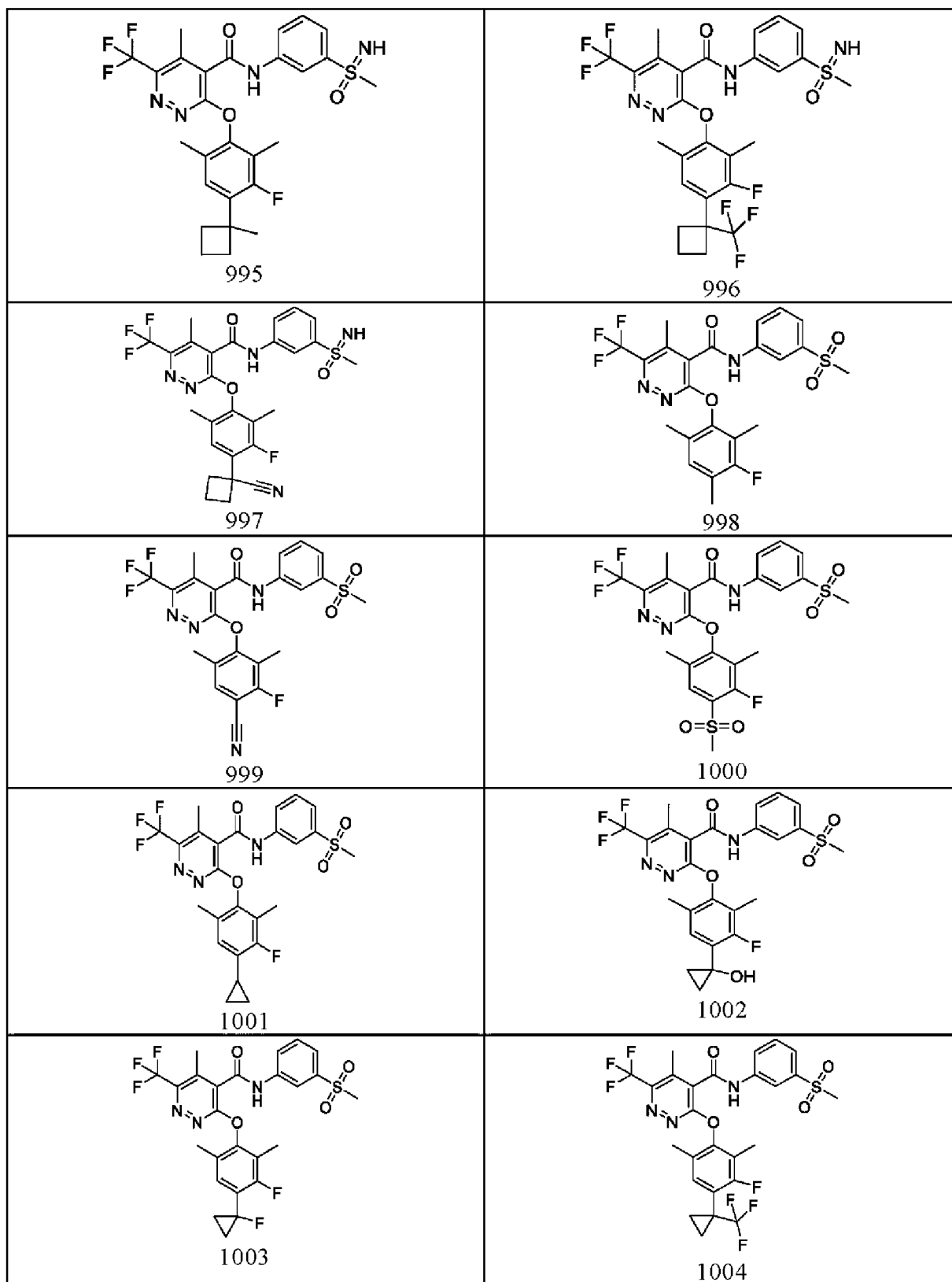


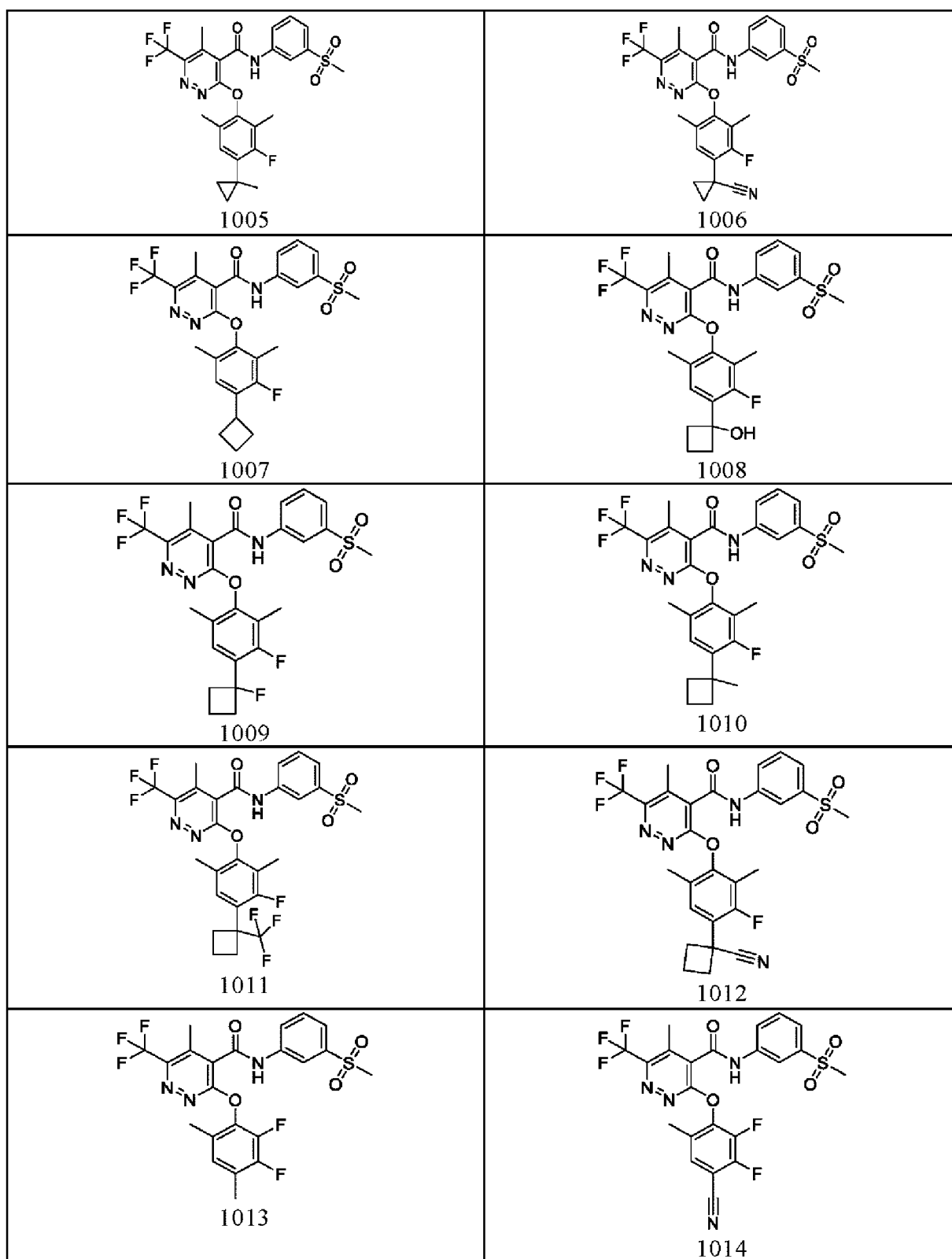


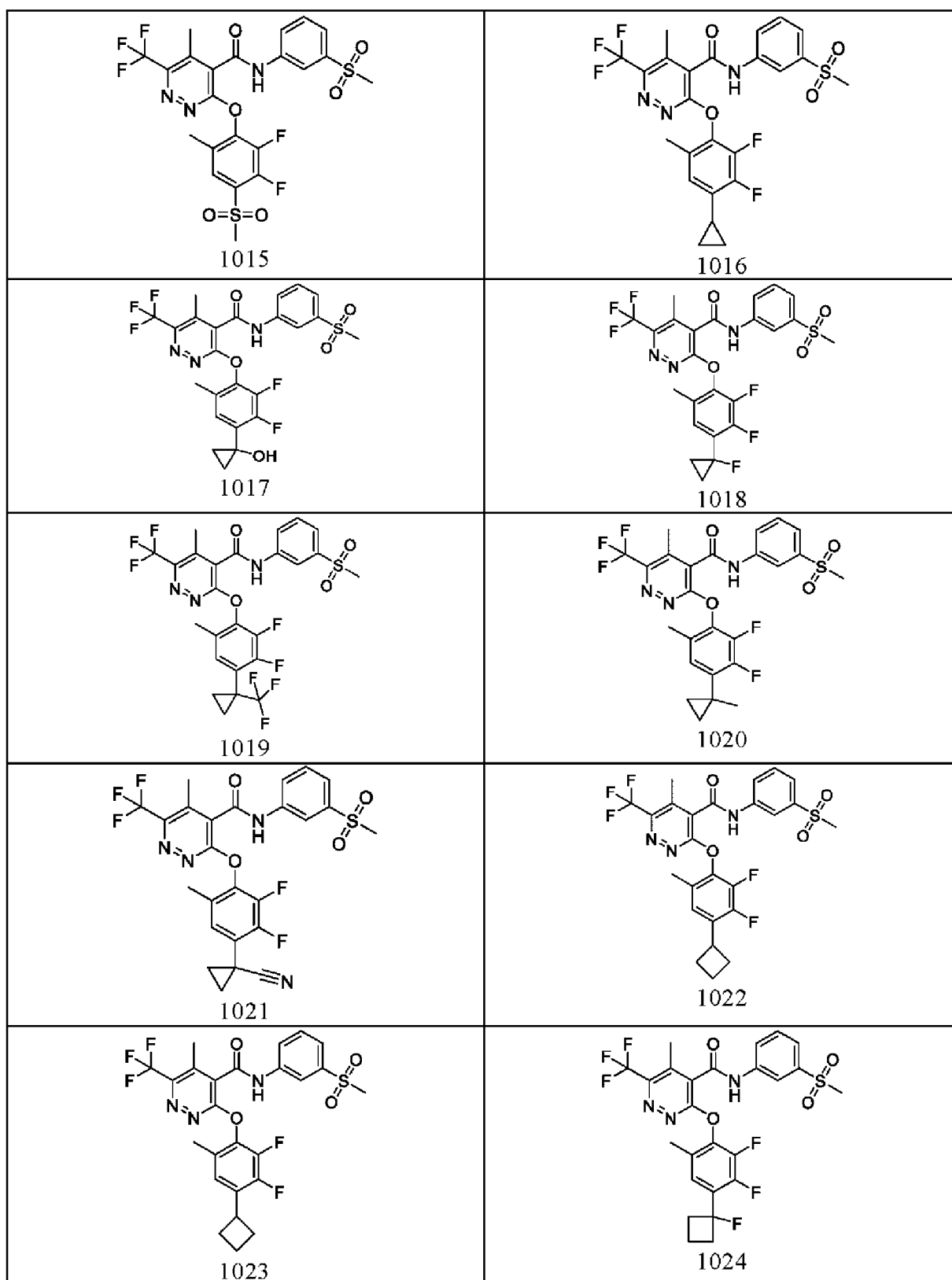


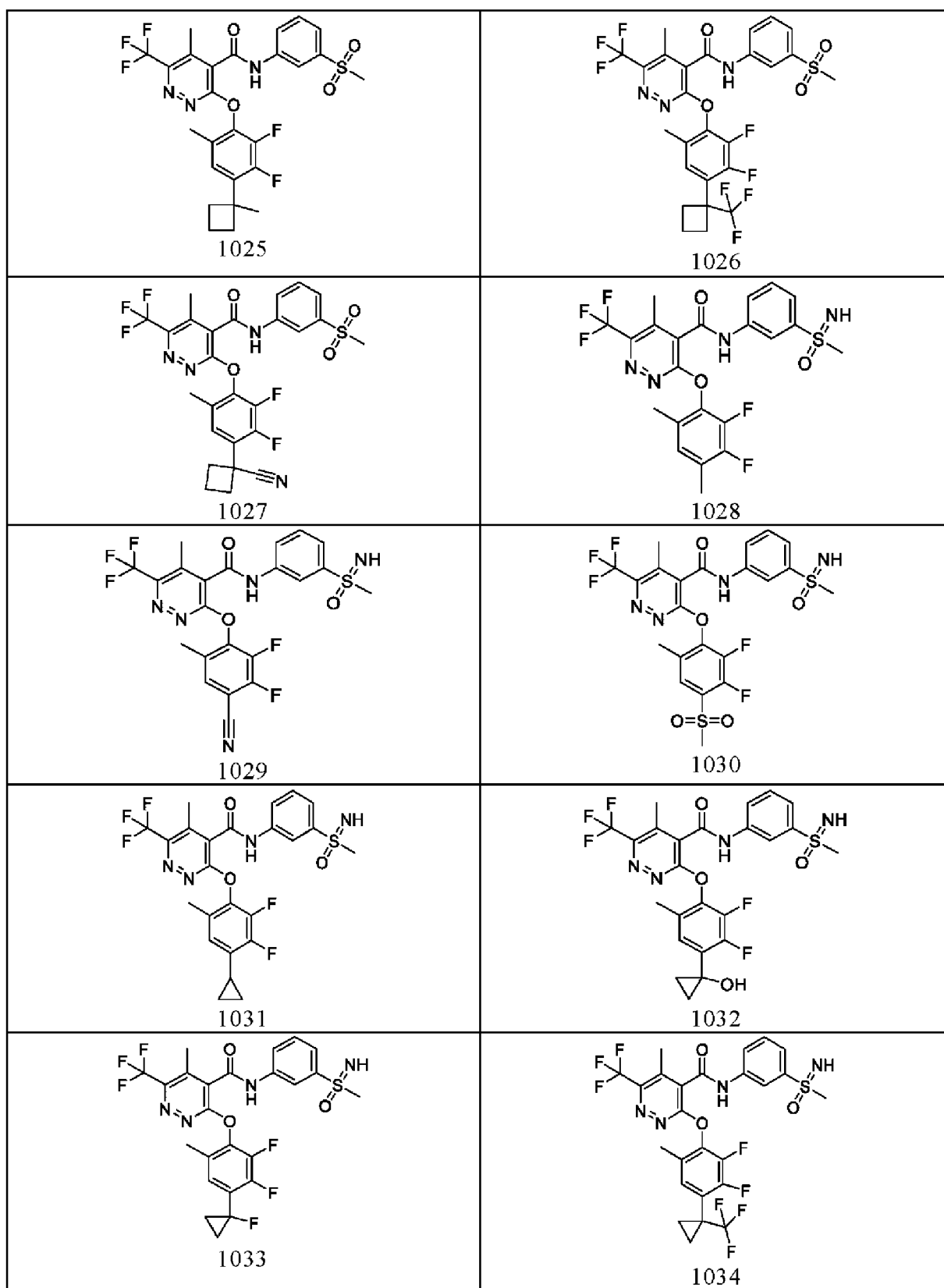


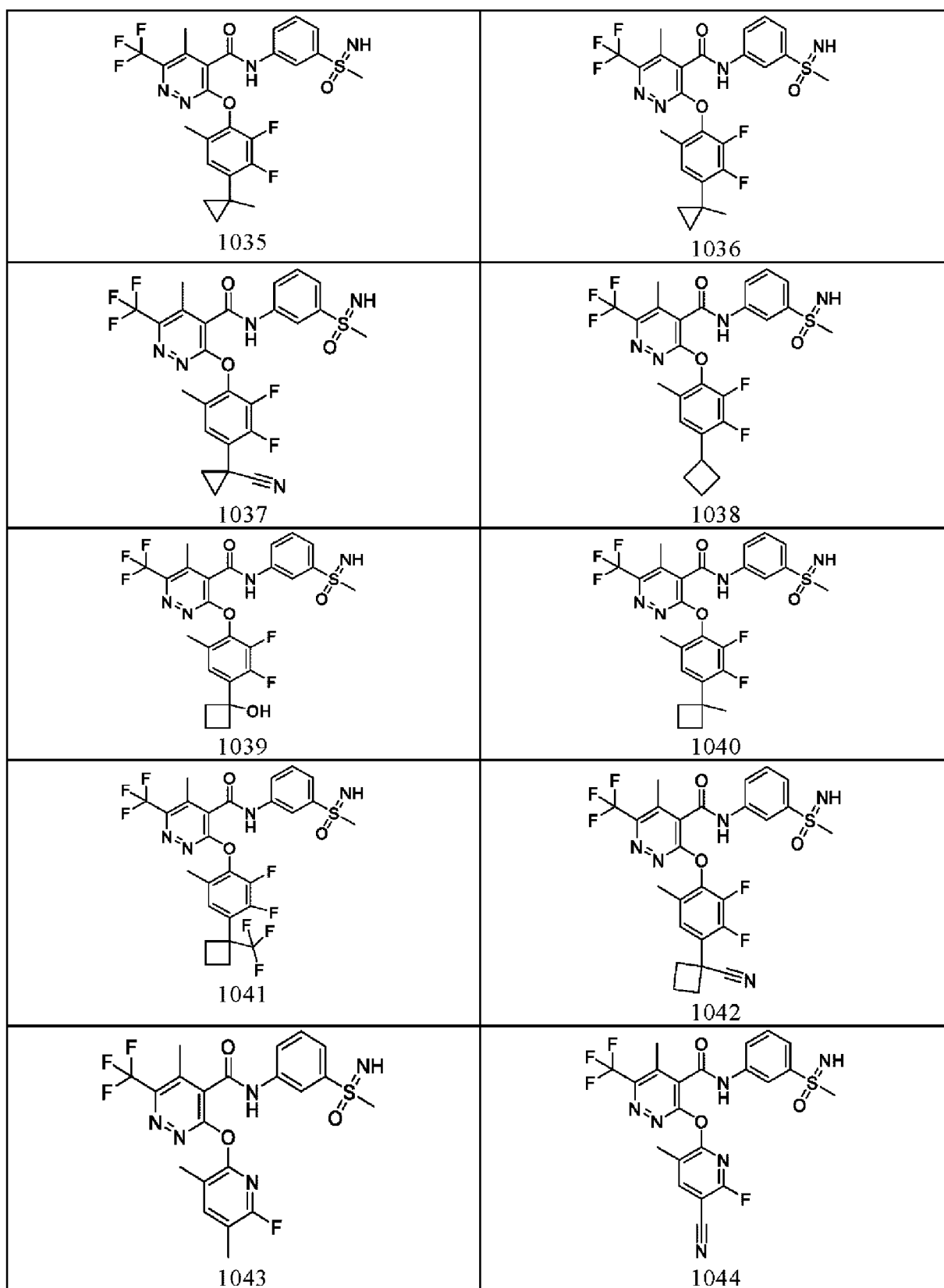


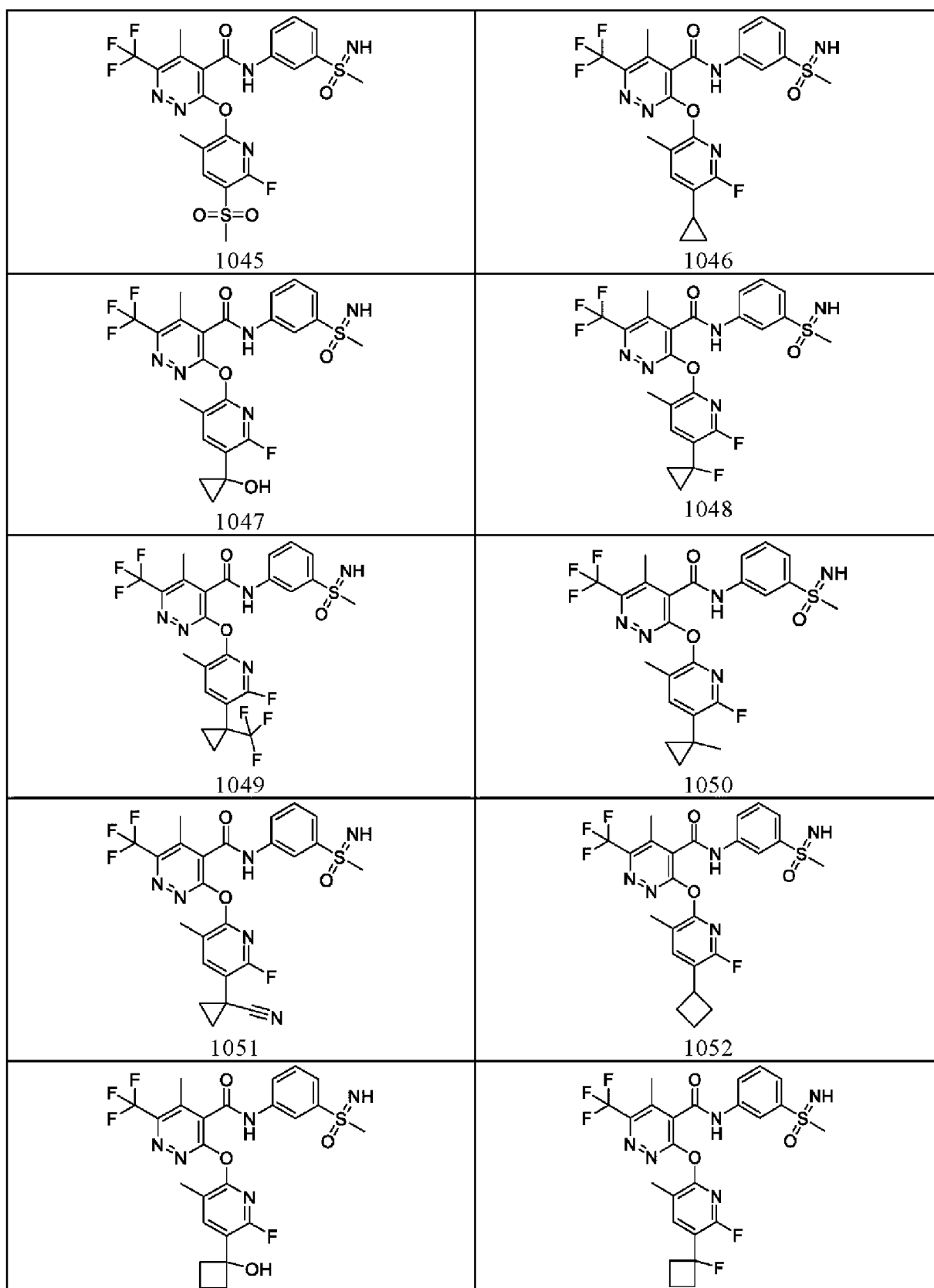


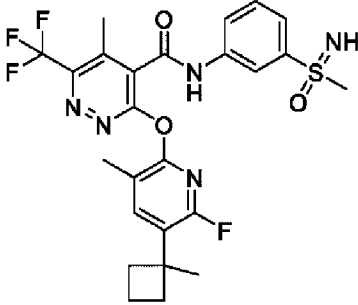
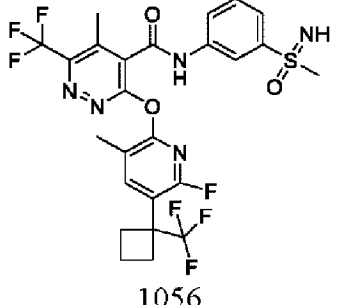
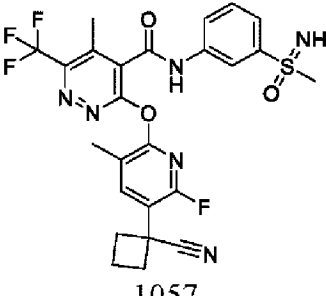
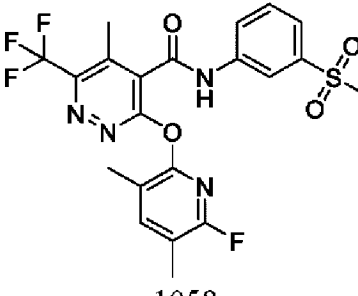
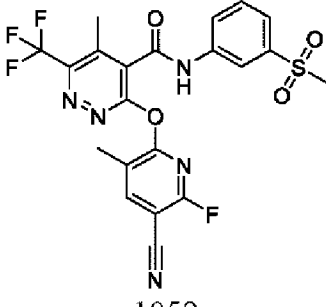
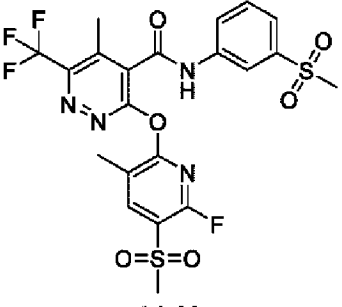
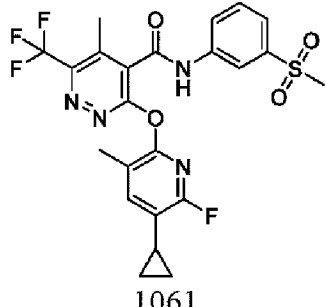
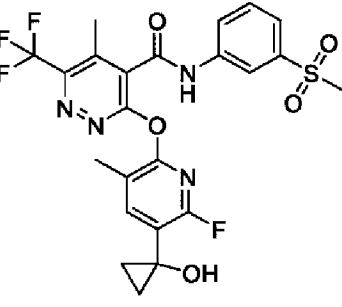


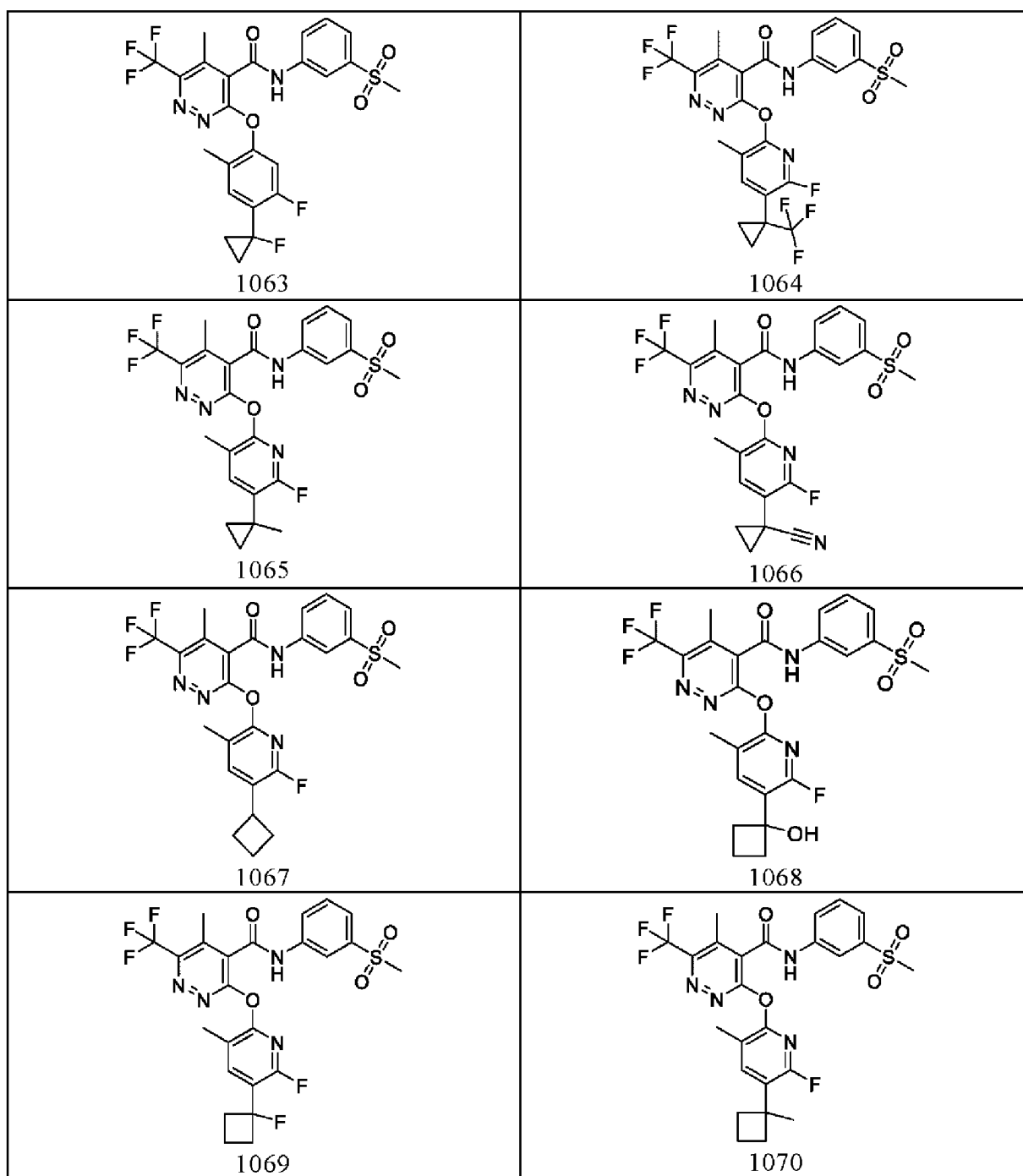


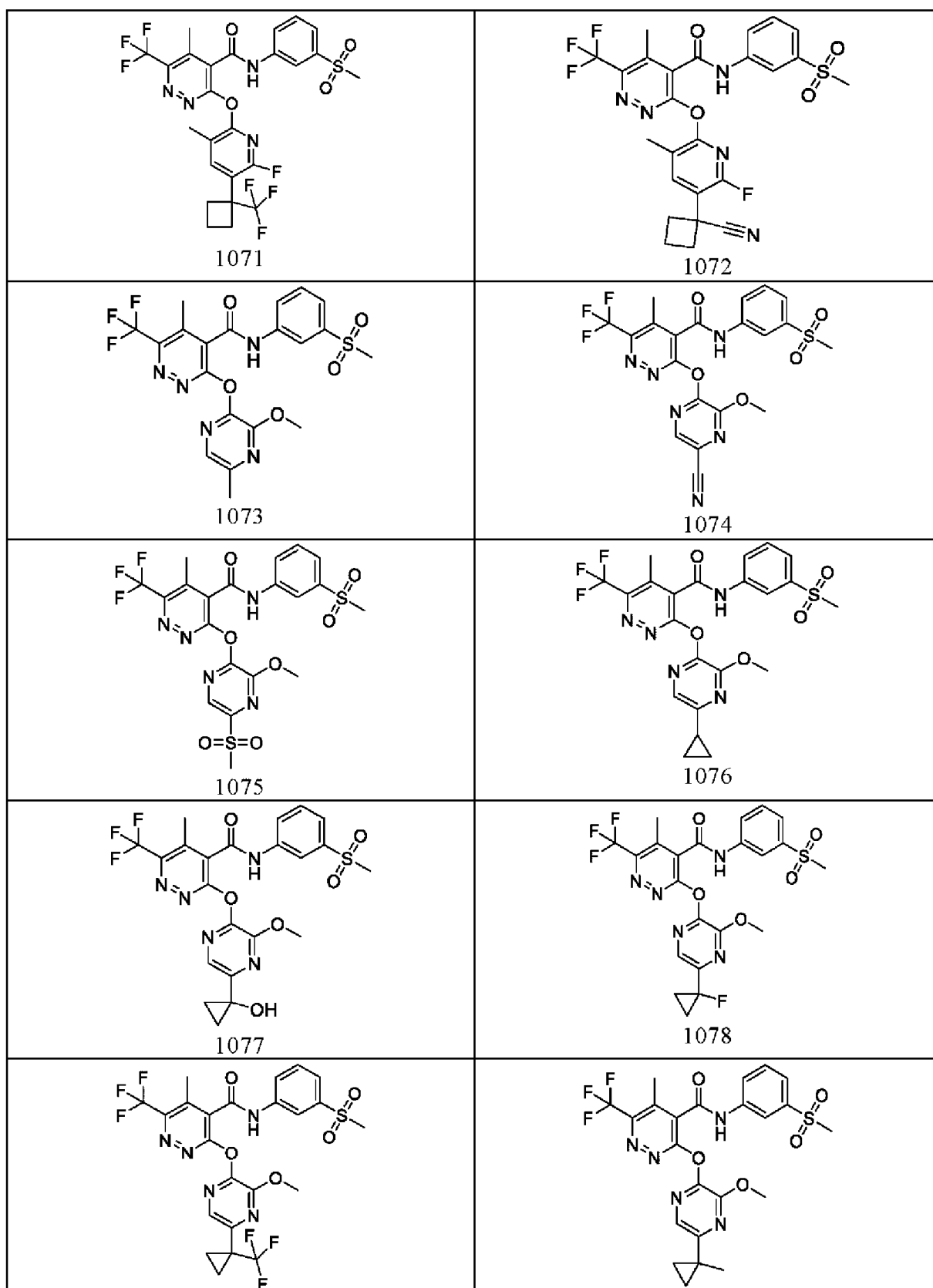


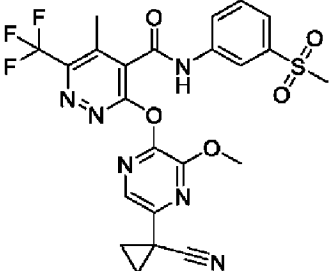
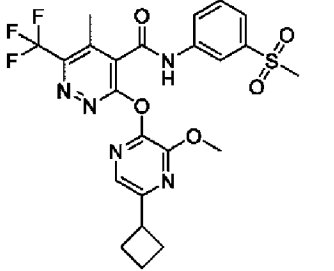
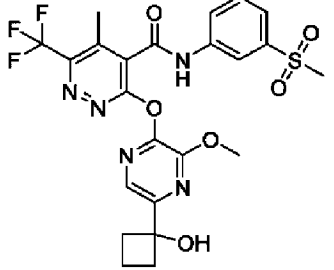
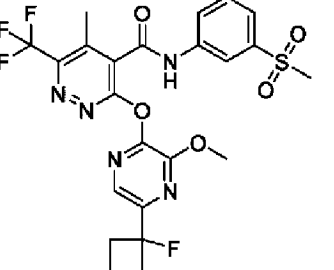
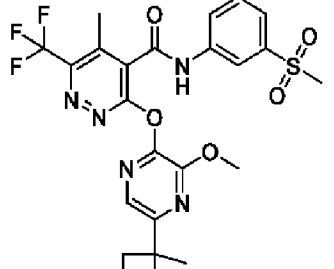
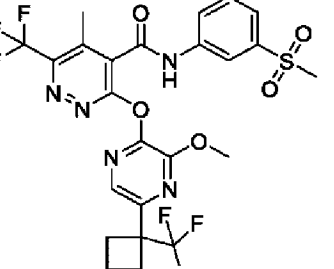
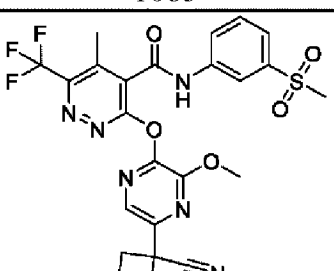
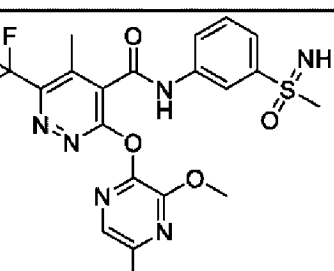
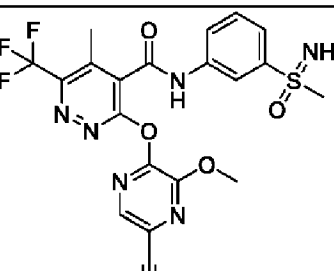
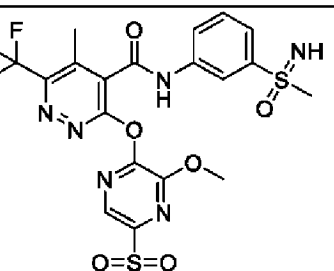


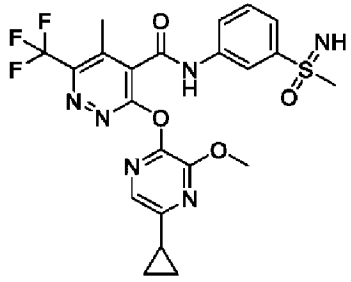
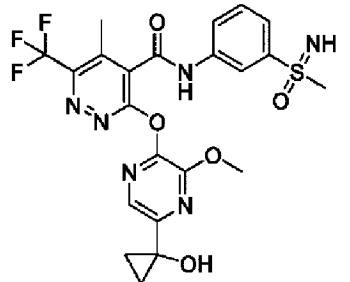
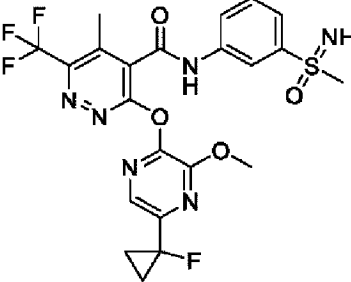
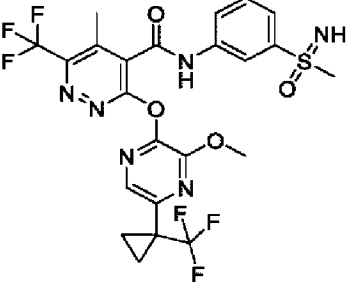
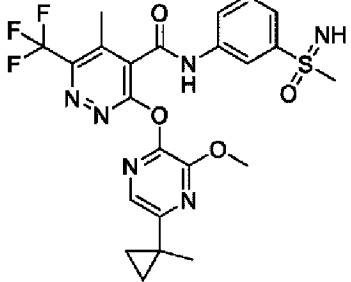
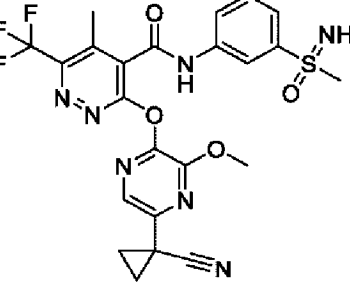
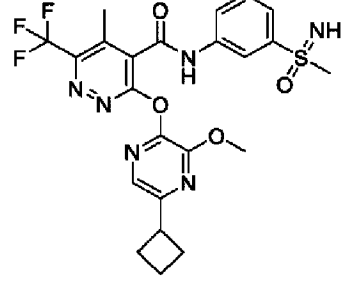
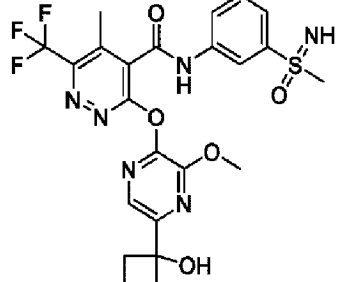


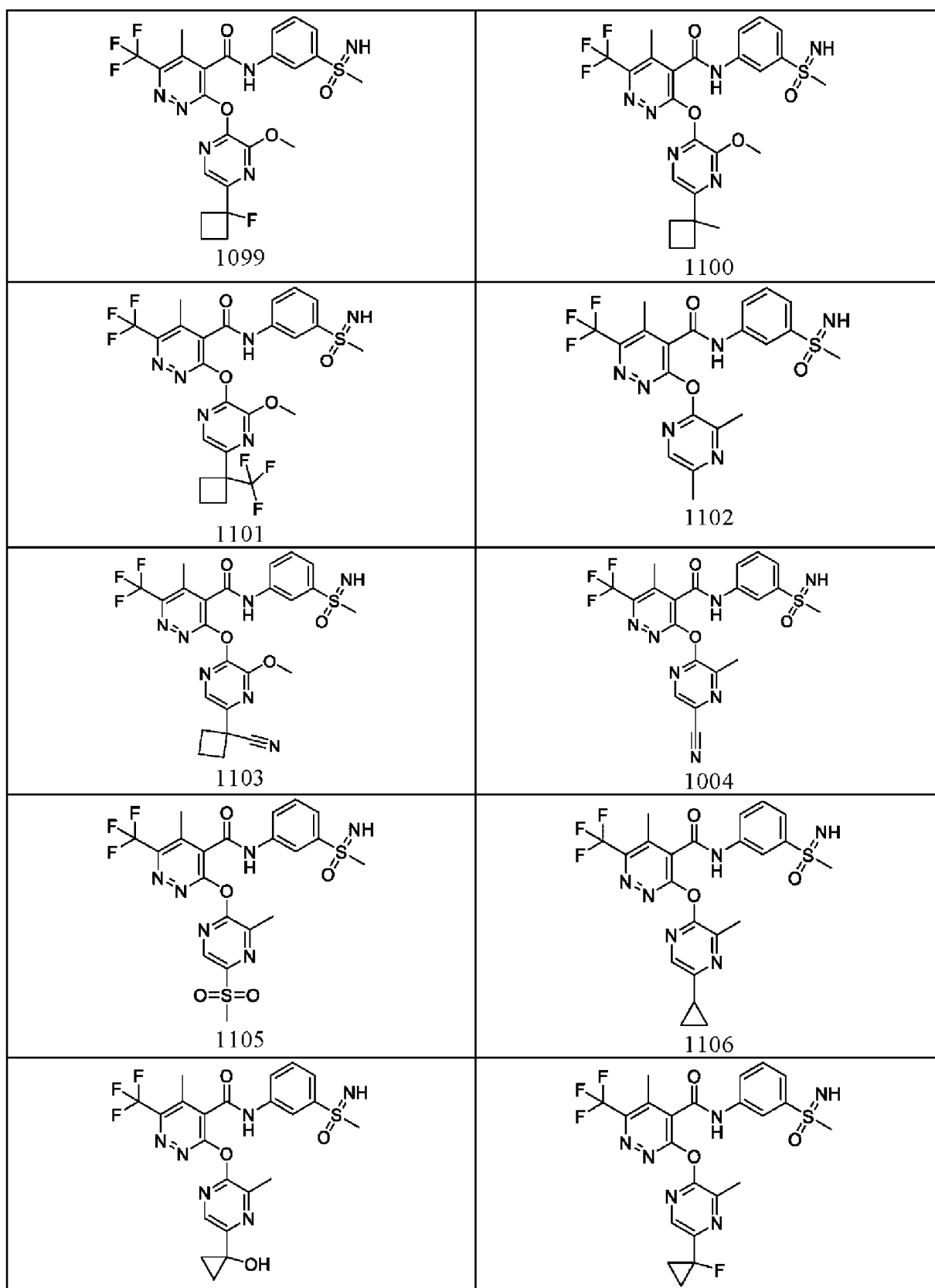
1053	1054
 <p>1055</p> <p>Chemical structure 1055: A pyridine ring substituted with a methyl group at the 3-position, a fluorine atom at the 4-position, and a cyclobutane ring at the 5-position. The pyridine ring is connected via an oxygen atom to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a methyl group at the 3-position, a trifluoromethyl group at the 4-position, and a benzamide group at the 5-position. The benzamide group consists of a benzene ring with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃) at the para position.</p>	 <p>1056</p> <p>Chemical structure 1056: Similar to 1055, but the cyclobutane ring at the 5-position of the pyridine ring is substituted with a trifluoromethyl group.</p>
 <p>1057</p> <p>Chemical structure 1057: Similar to 1055, but the cyclobutane ring at the 5-position of the pyridine ring is substituted with a nitrile group (-C≡N).</p>	 <p>1058</p> <p>Chemical structure 1058: Similar to 1055, but the pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 3-position and a methyl group at the 4-position.</p>
 <p>1059</p> <p>Chemical structure 1059: Similar to 1058, but the pyridine ring is substituted with a nitrile group (-C≡N) at the 3-position.</p>	 <p>1060</p> <p>Chemical structure 1060: Similar to 1058, but the pyridine ring is substituted with a sulfonamide group (-SO₂-NH₂) at the 3-position.</p>
 <p>1061</p> <p>Chemical structure 1061: Similar to 1058, but the pyridine ring is substituted with a cyclopropyl group at the 3-position.</p>	 <p>1062</p> <p>Chemical structure 1062: Similar to 1061, but the cyclopropyl group at the 3-position of the pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH).</p>

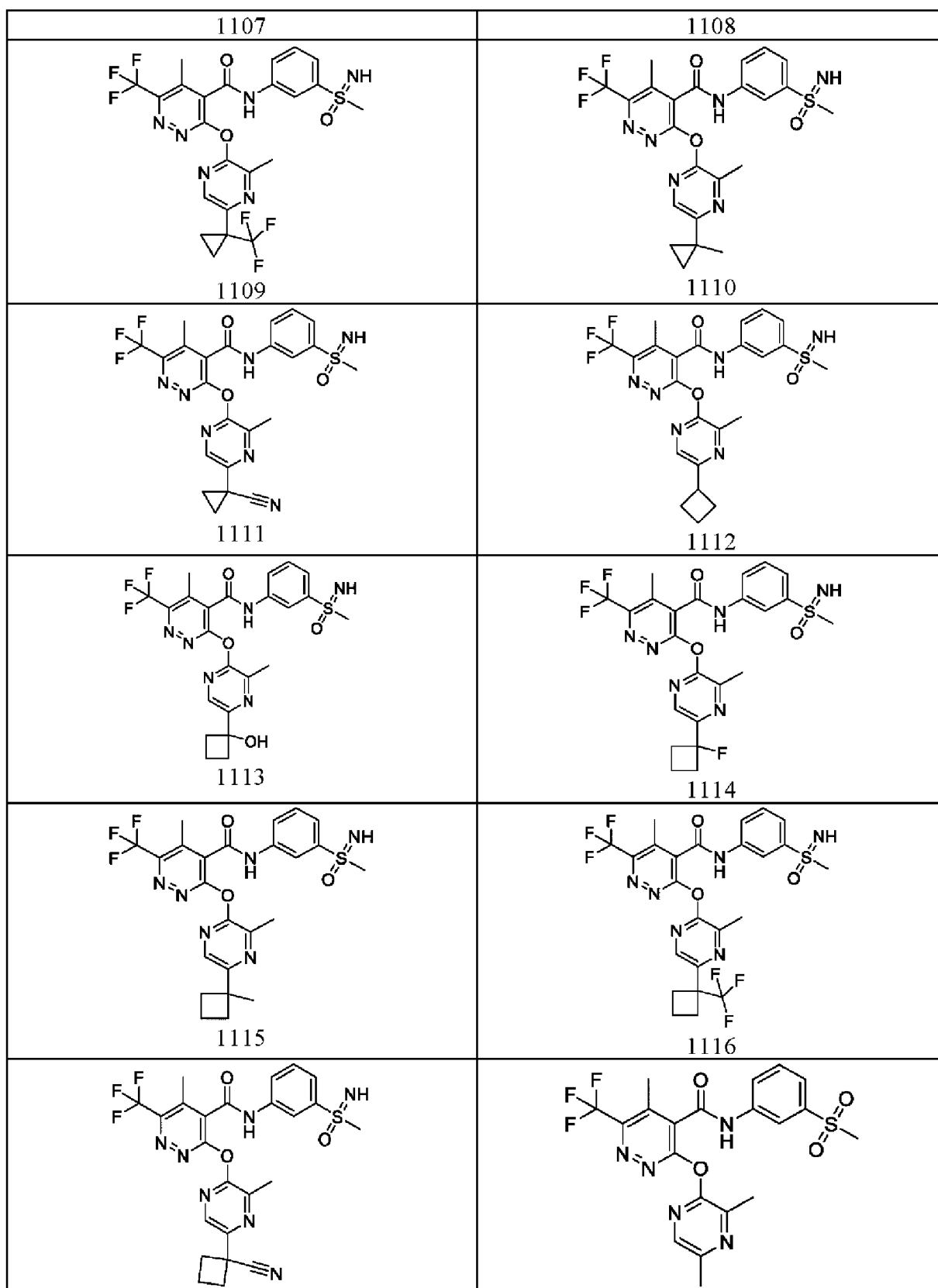


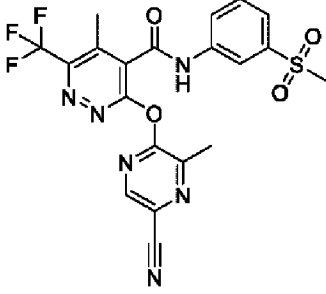
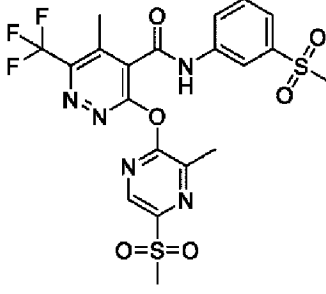
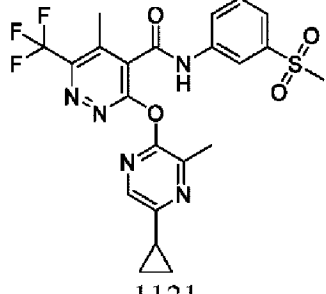
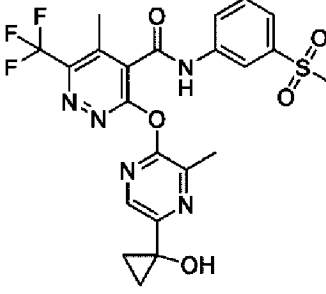
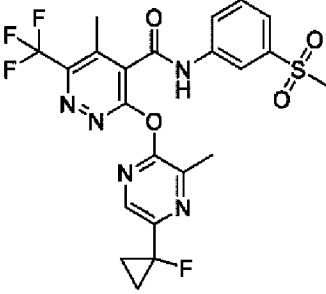
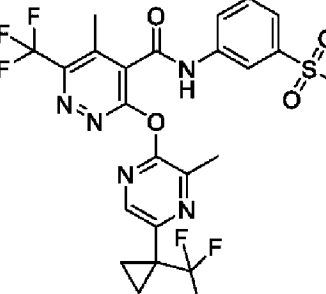
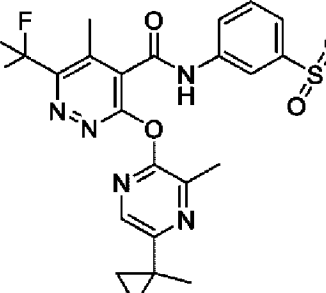
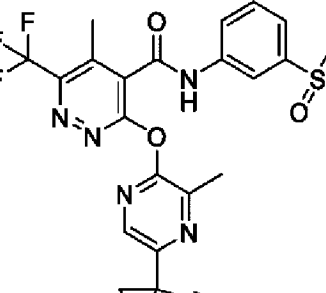


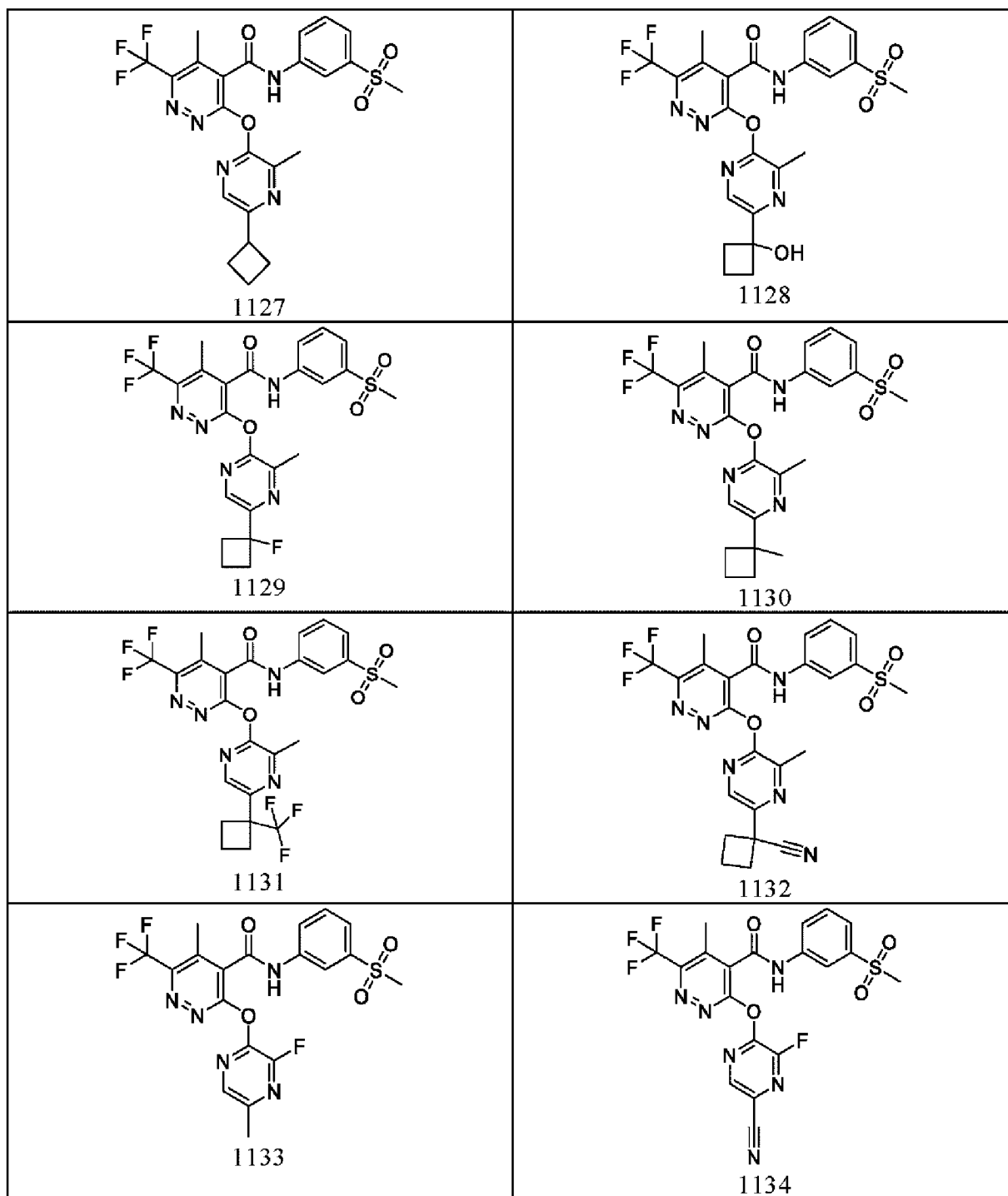
<p>1079</p>  <p>1081</p>	<p>1080</p>  <p>1082</p>
 <p>1083</p>	 <p>1084</p>
 <p>1085</p>	 <p>1086</p>
 <p>1087</p>	 <p>1088</p>
 <p>1089</p>	 <p>1090</p>

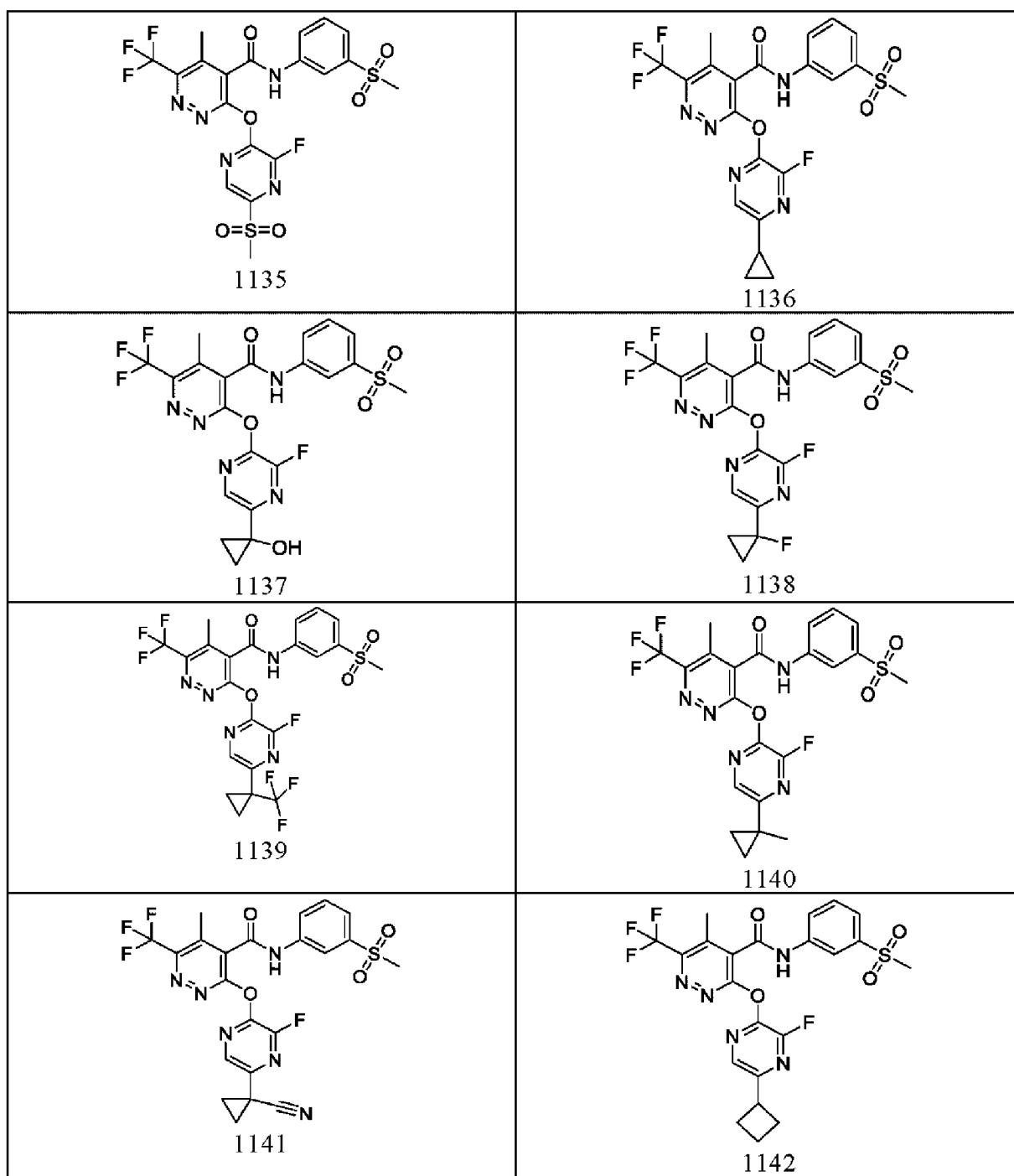
<p>1089</p>  <p>1091</p>	 <p>1092</p>
 <p>1093</p>	 <p>1094</p>
 <p>1095</p>	 <p>1096</p>
 <p>1097</p>	 <p>1098</p>

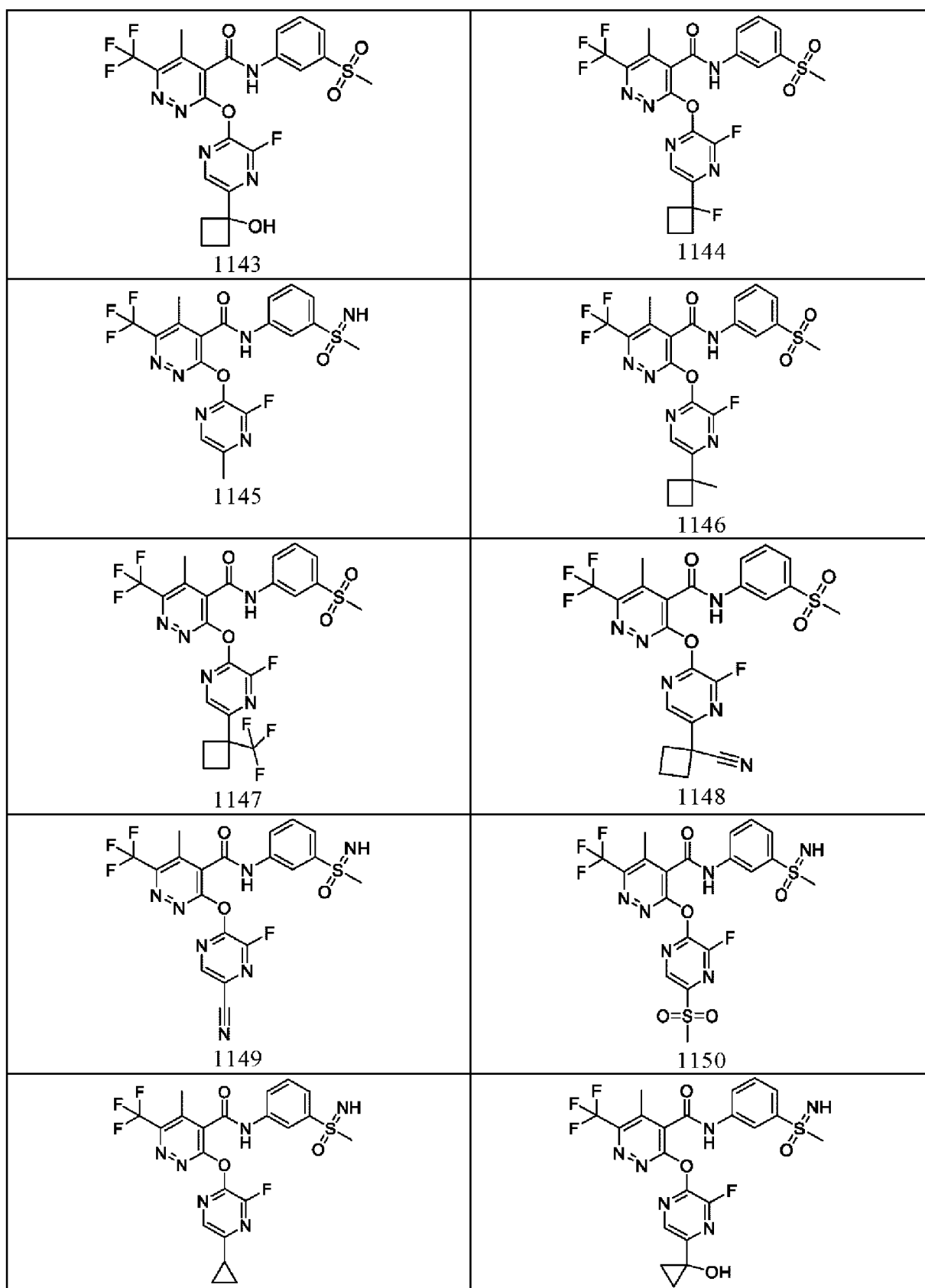


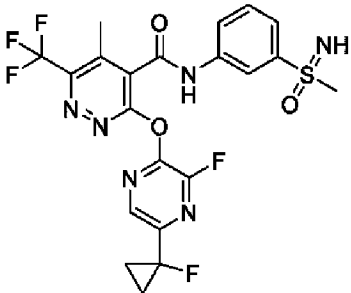
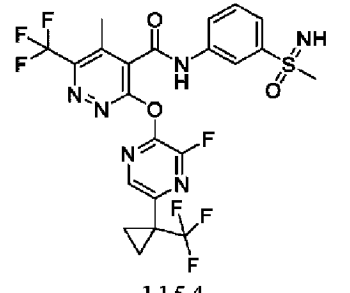
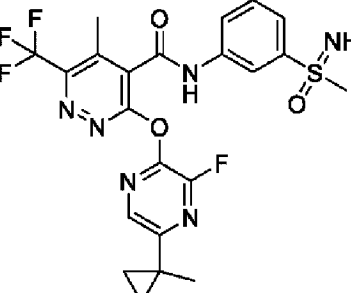
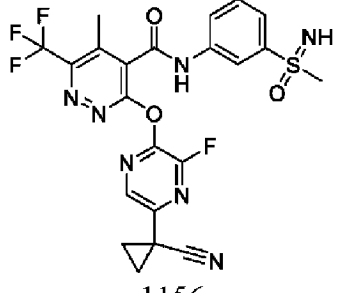
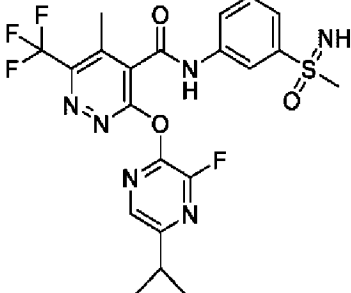
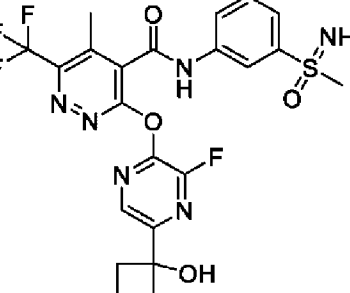
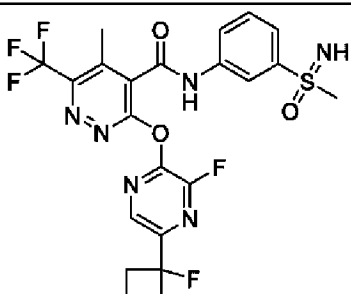
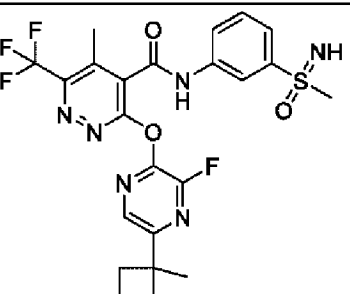


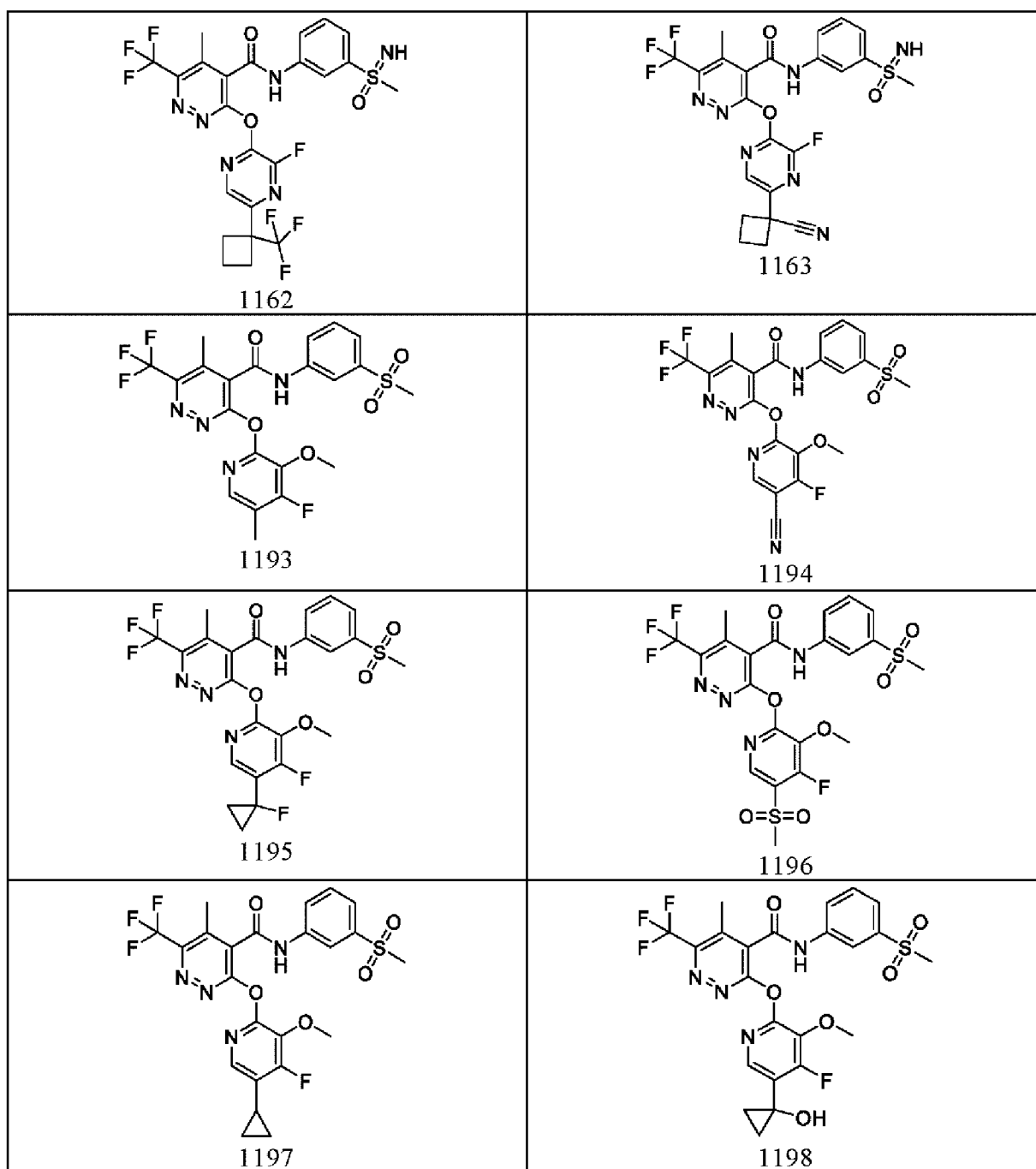
<p>1117</p>  <p>1119</p>	<p>1118</p>  <p>1120</p>
 <p>1121</p>	 <p>1122</p>
 <p>1123</p>	 <p>1124</p>
 <p>1125</p>	 <p>1126</p>

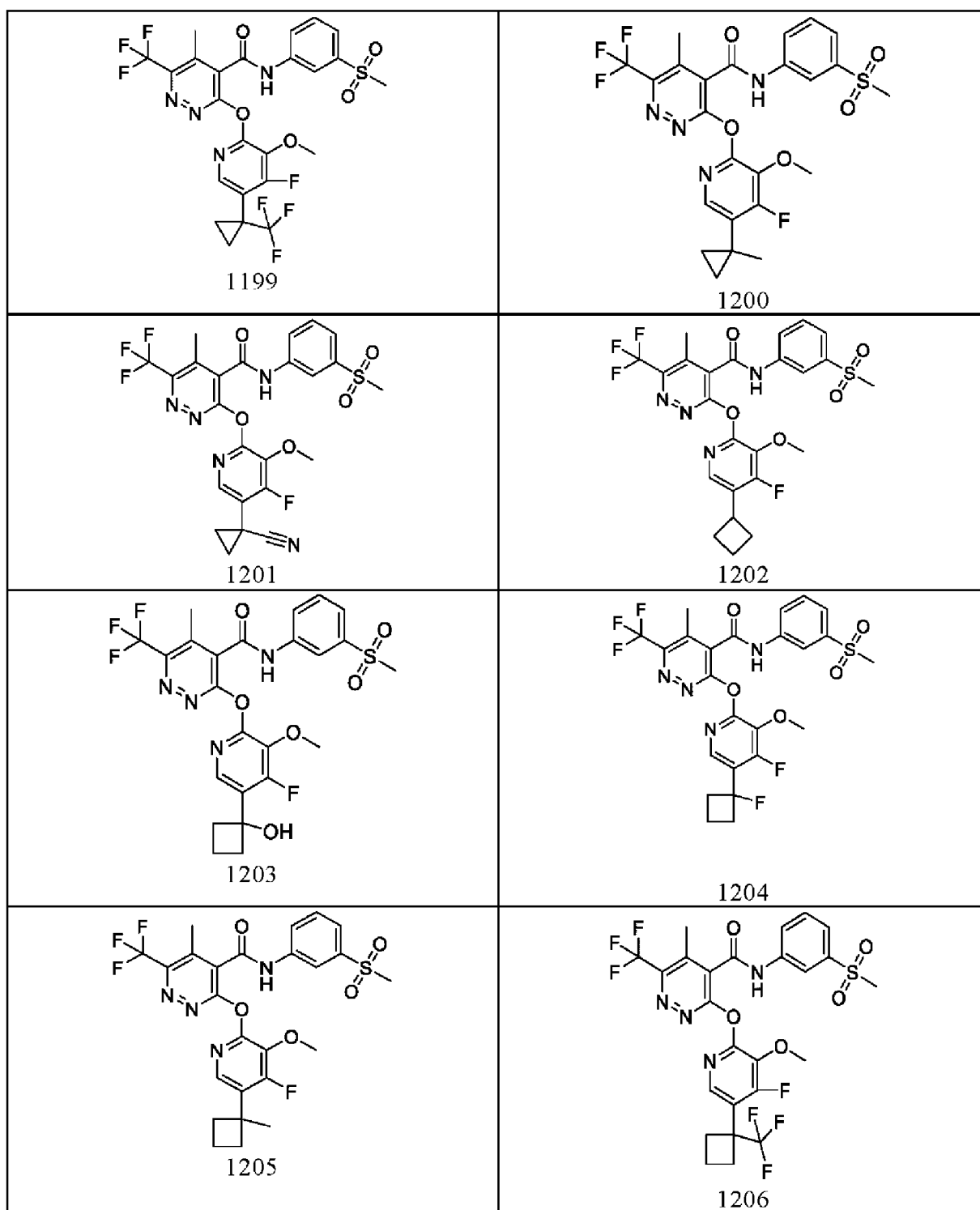


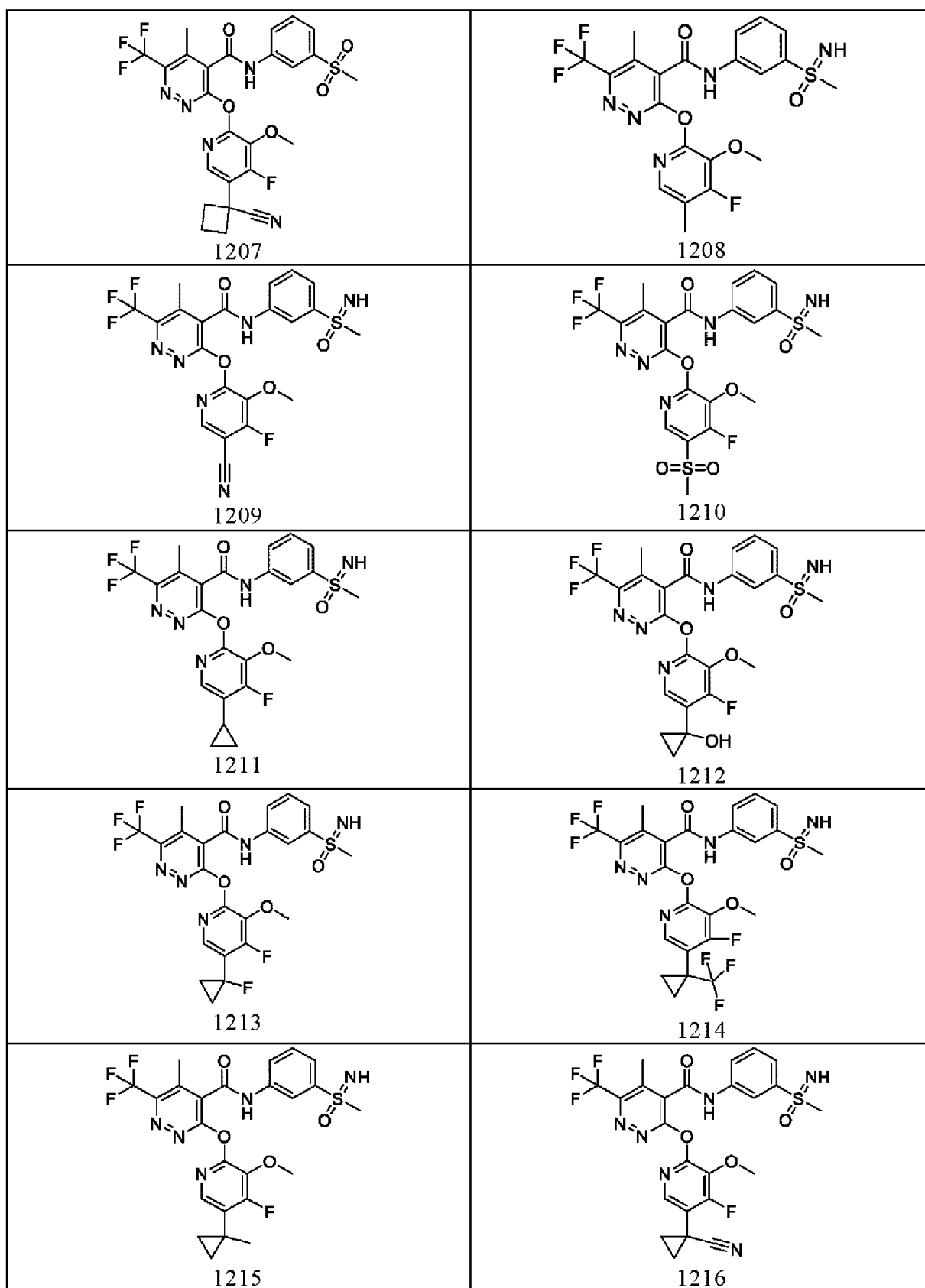


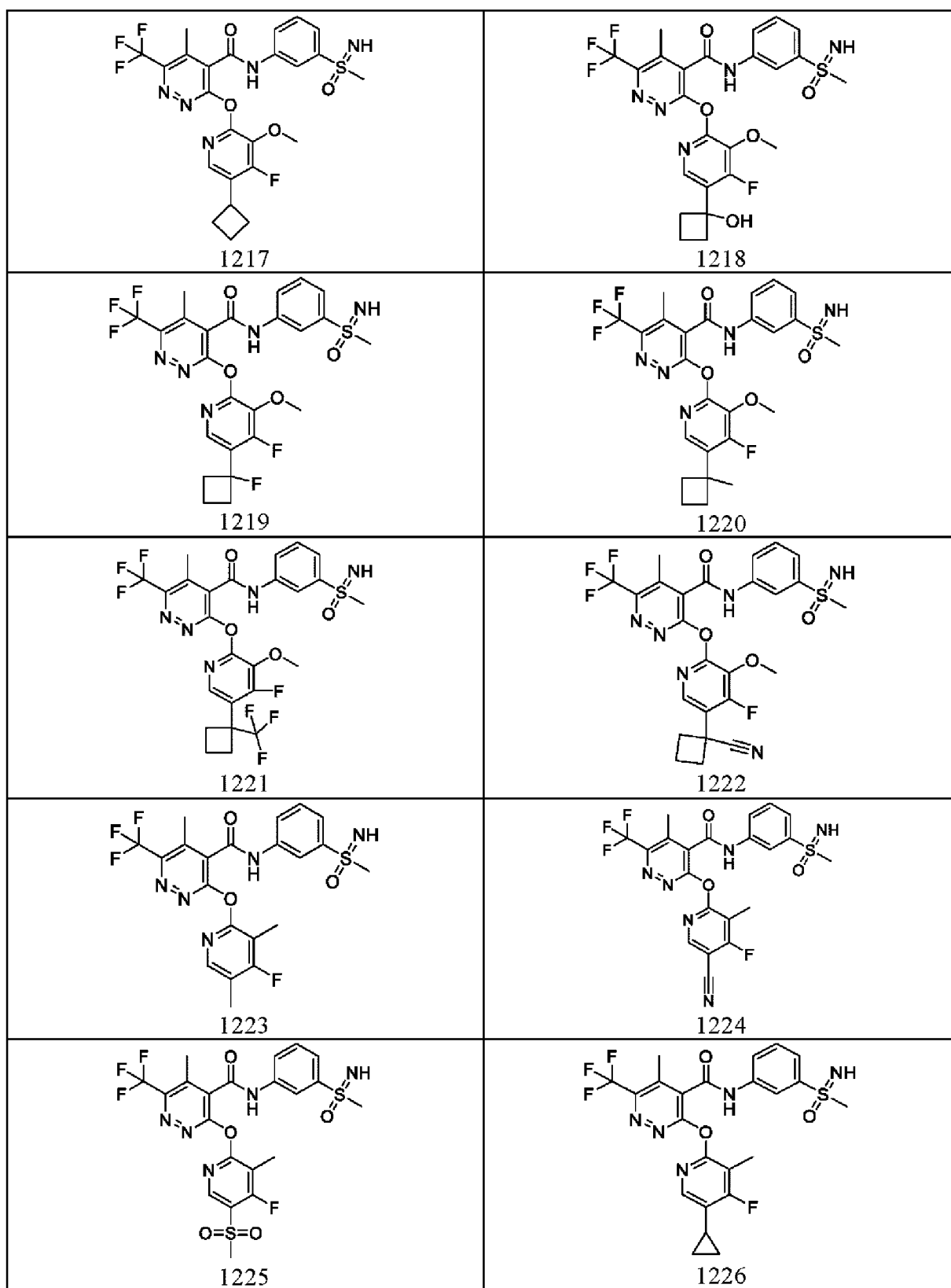


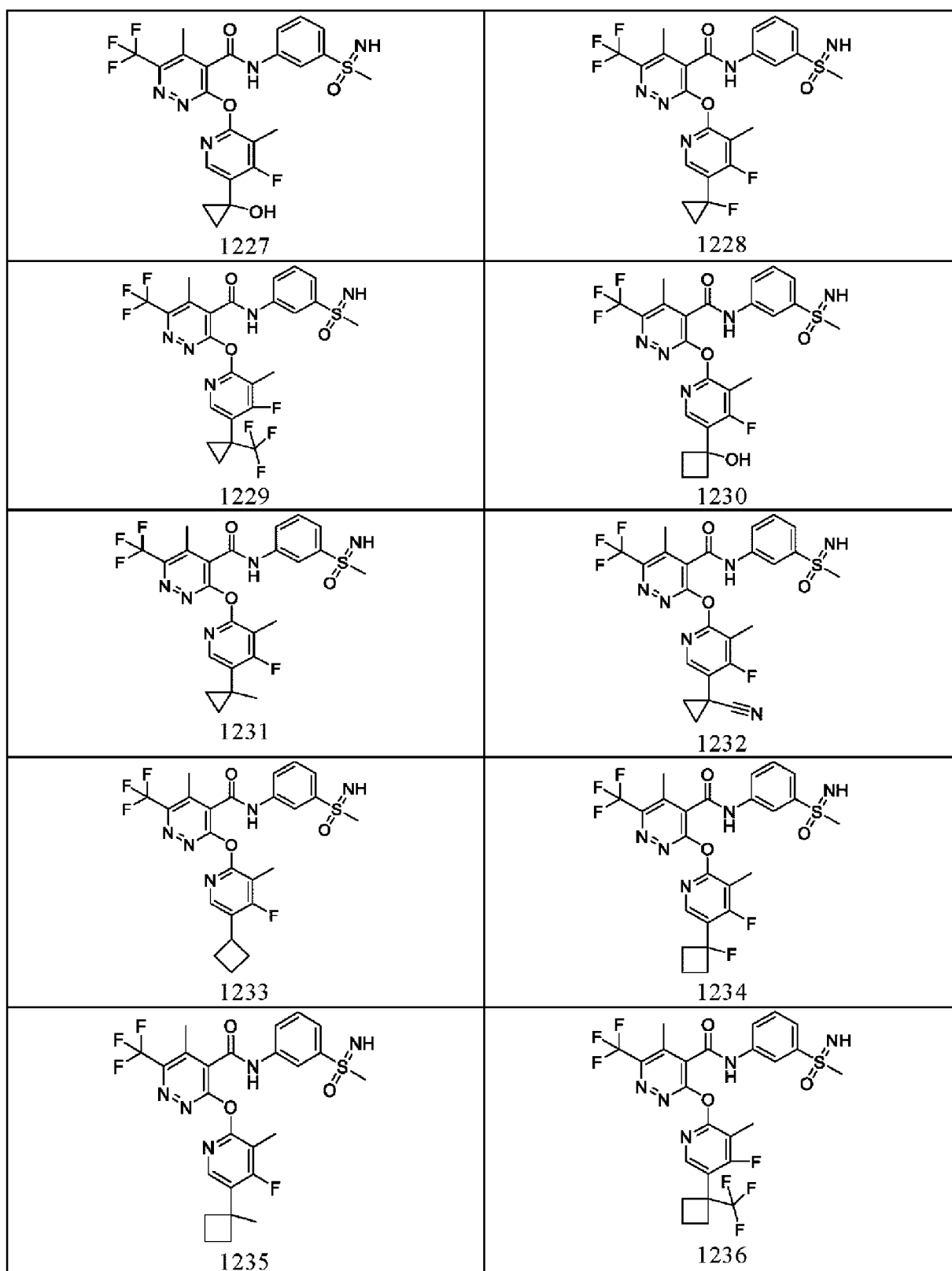
<p>1151</p>  <p>1153</p>	<p>1152</p>  <p>1154</p>
 <p>1155</p>	 <p>1156</p>
 <p>1157</p>	 <p>1158</p>
 <p>1159</p>	 <p>1161</p>

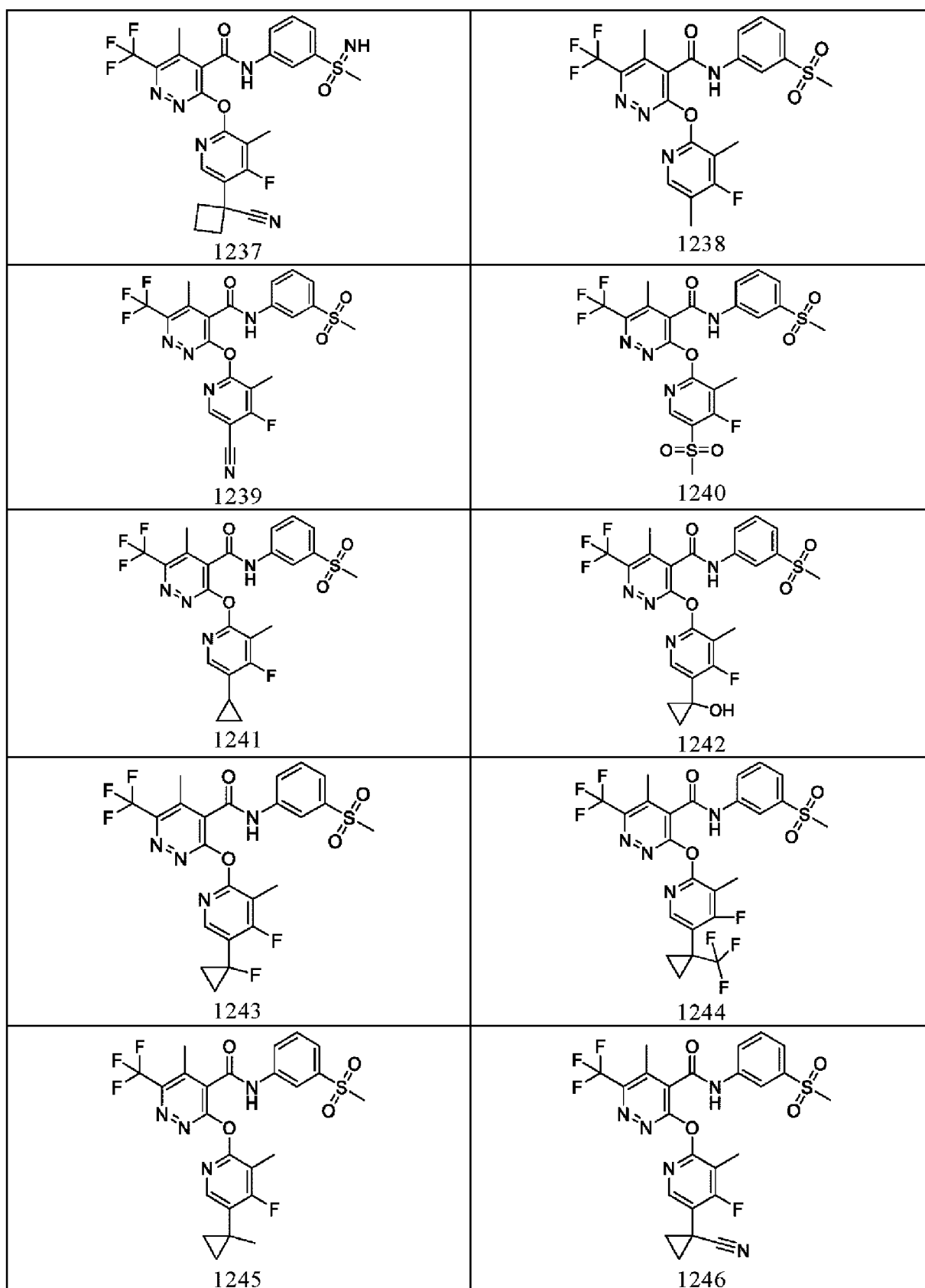


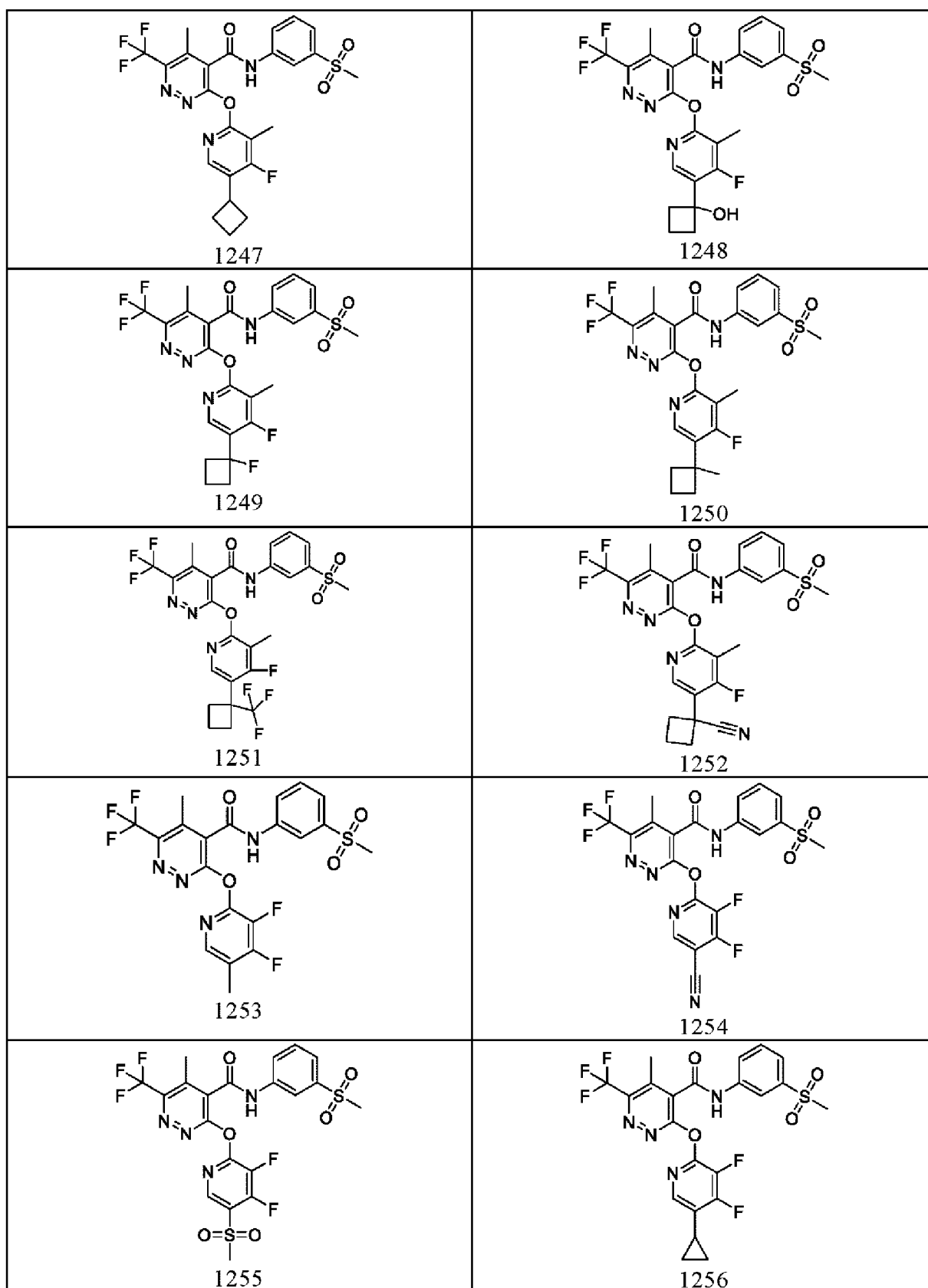


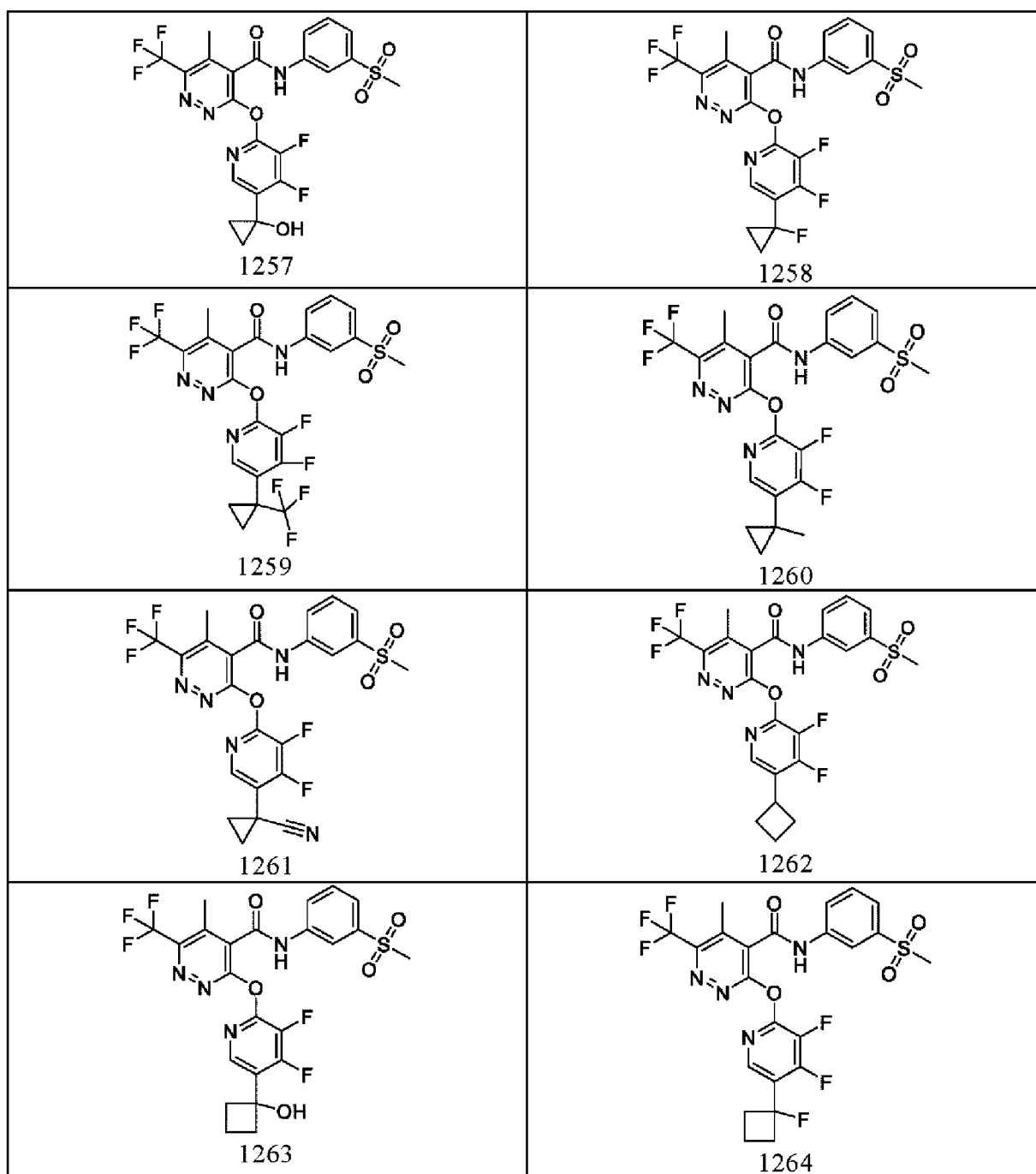


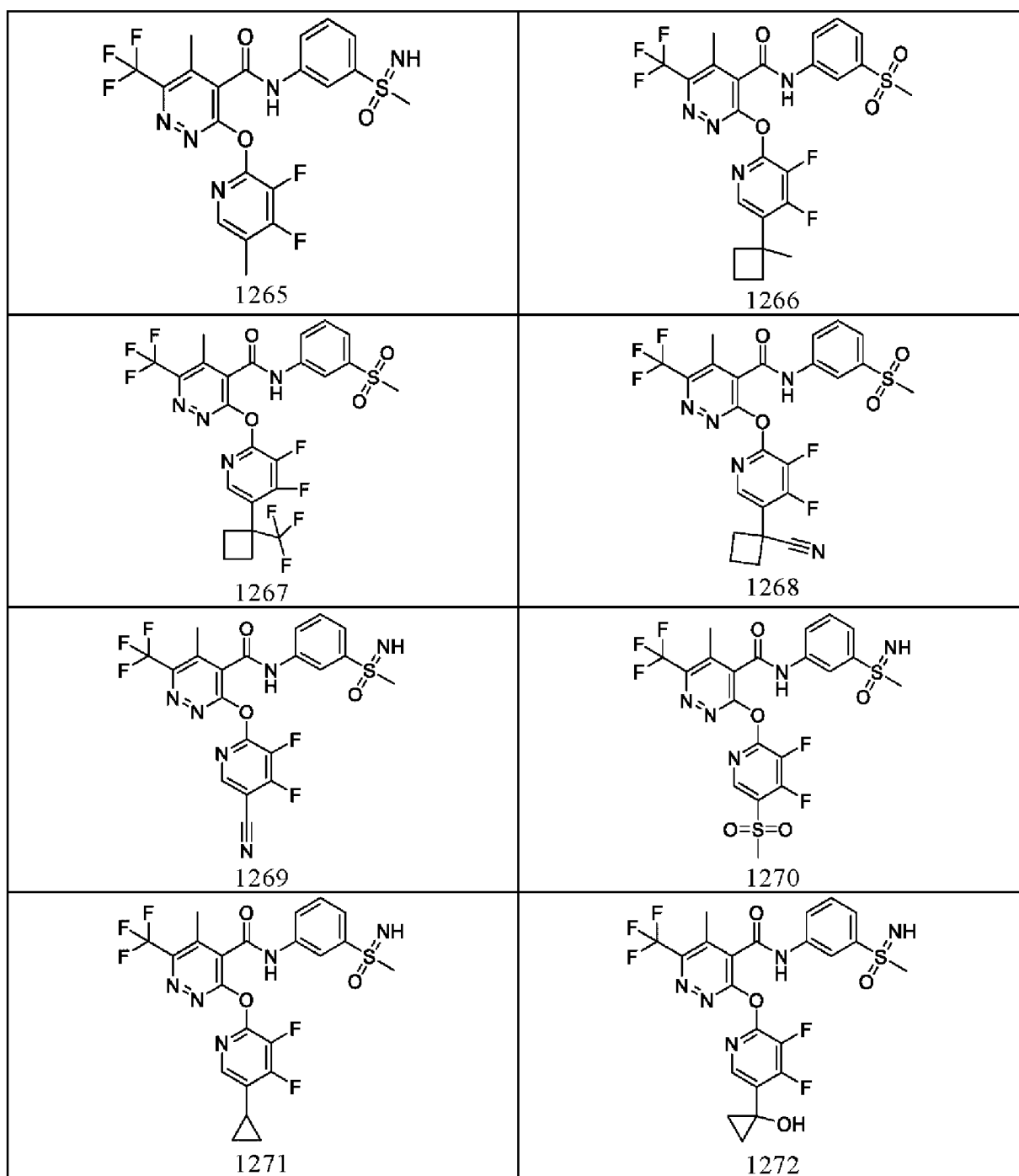


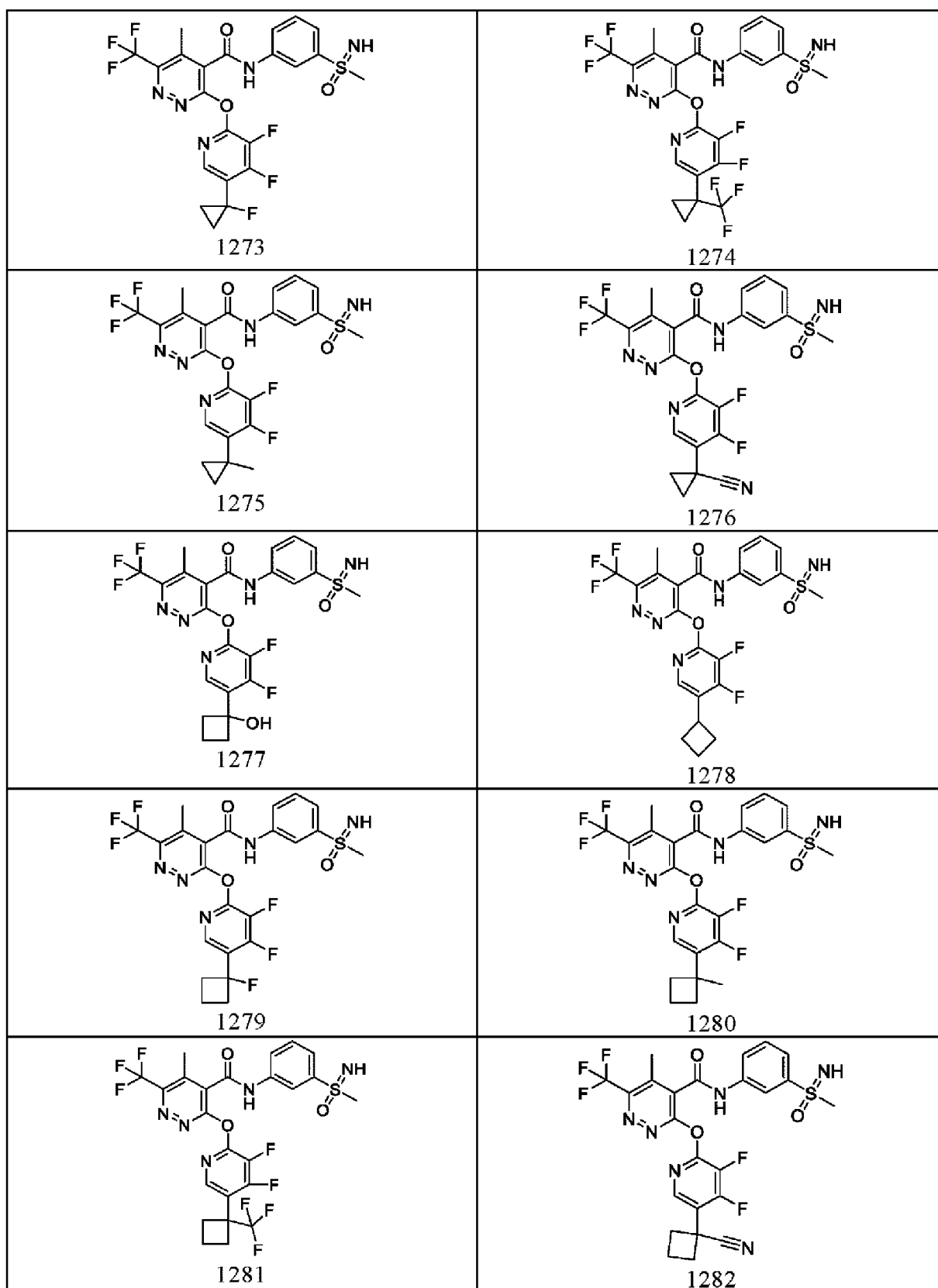


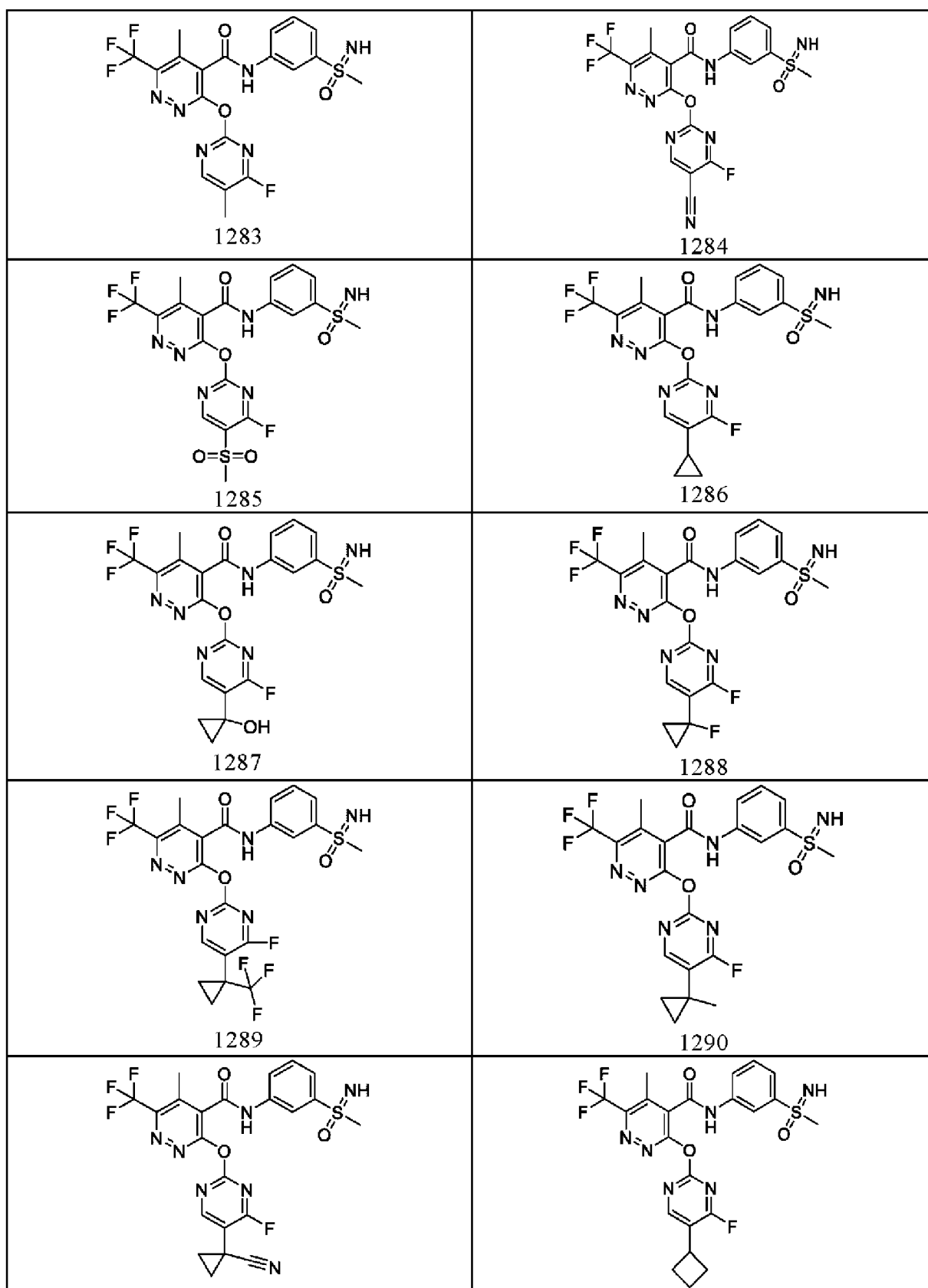


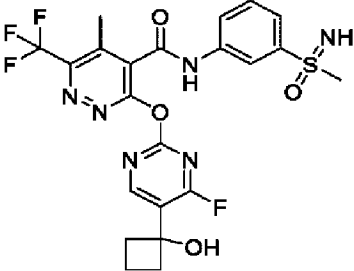
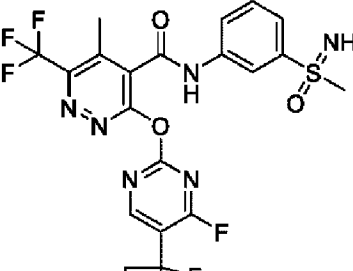
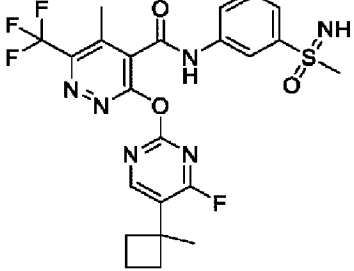
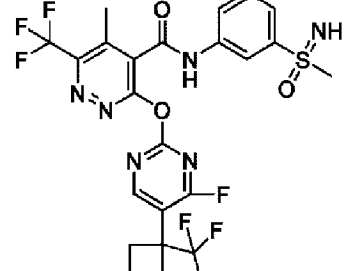
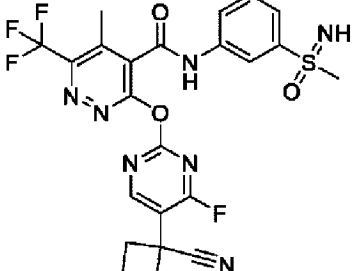
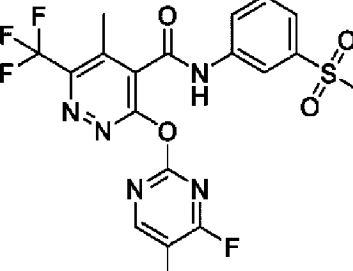
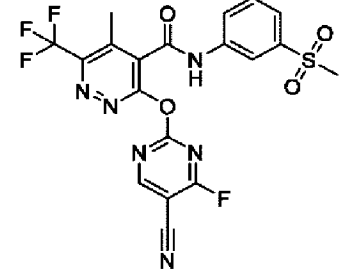
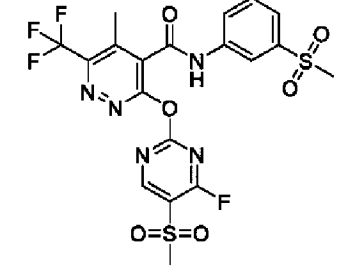


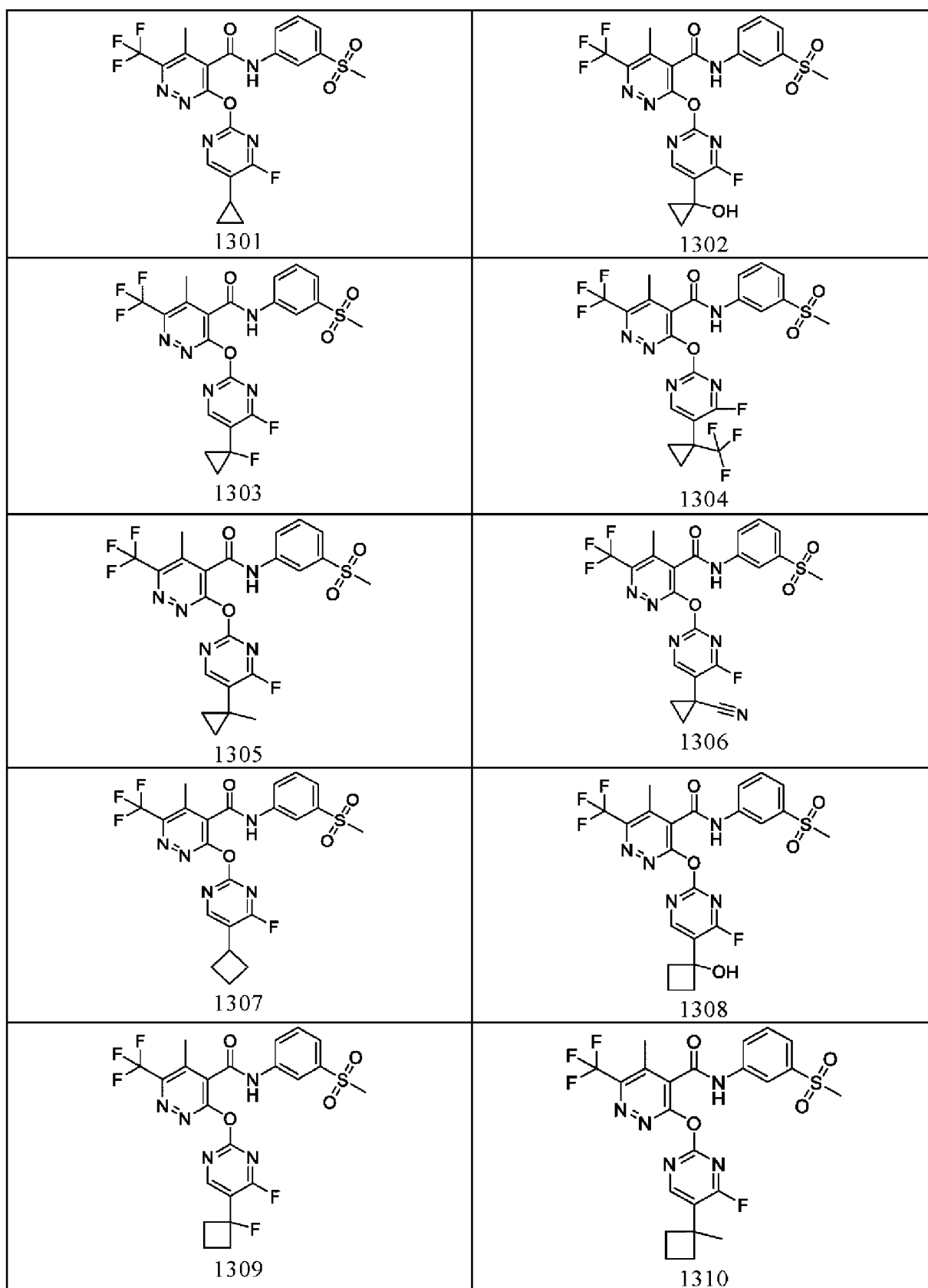


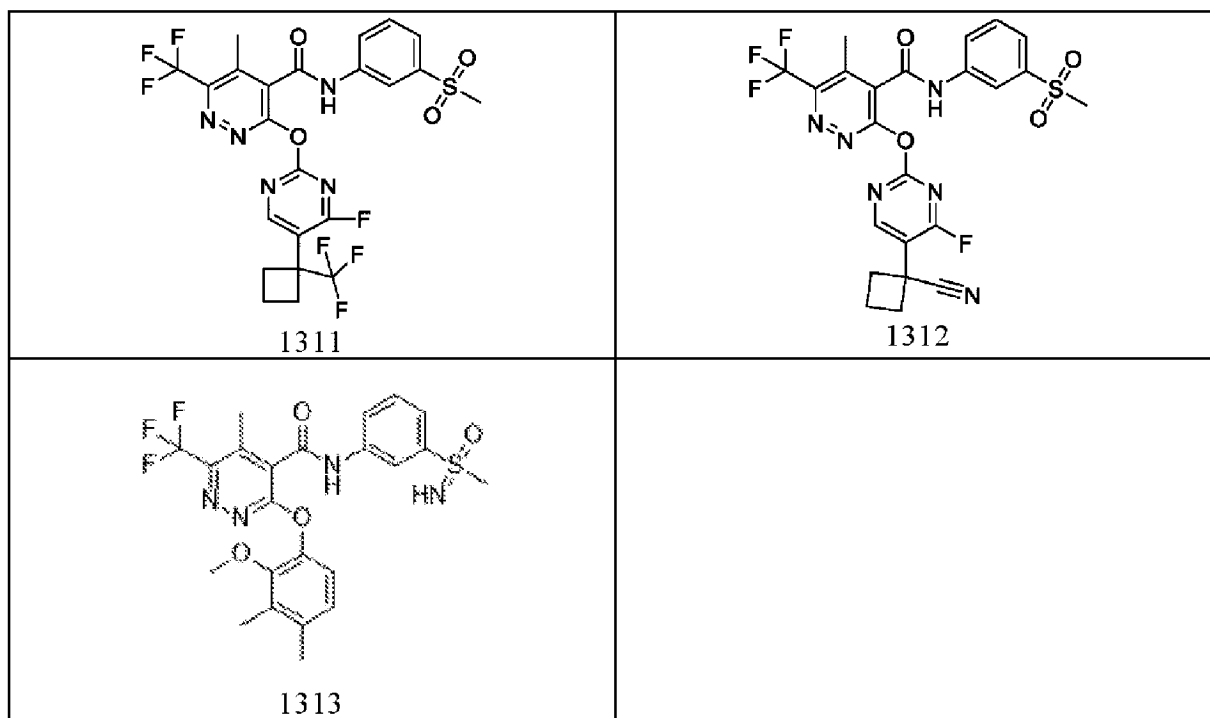






<p style="text-align: center;">1291</p>  <p style="text-align: center;">1293</p>	<p style="text-align: center;">1292</p>  <p style="text-align: center;">1294</p>
 <p style="text-align: center;">1295</p>	 <p style="text-align: center;">1296</p>
 <p style="text-align: center;">1297</p>	 <p style="text-align: center;">1298</p>
 <p style="text-align: center;">1299</p>	 <p style="text-align: center;">1300</p>



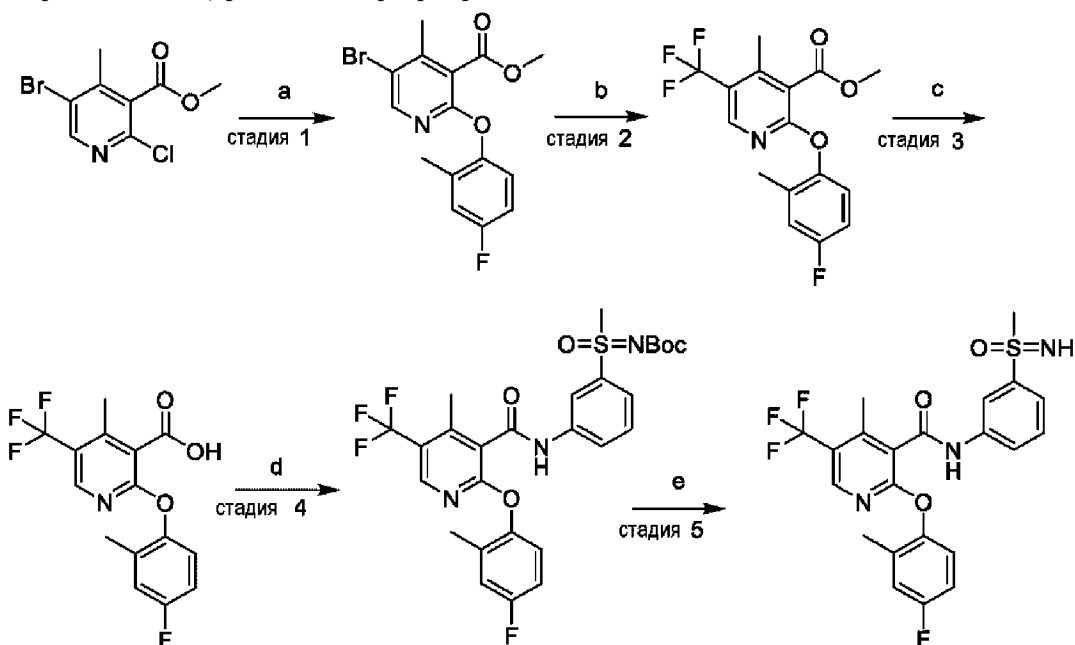


Пример 82

Общие пути синтеза для синтеза замещенных аналогов

Соединение 1557:

Путь 1: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метилфенол, NaH, DMF; б) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетат, CuI, HMPA, DMF, 160°C; в) KOH, MeOH/H₂O, 160°C; д) трет-бутил-((3-аминофенил) (метил)(оксо)-λ₆-сульфанилиден)карбамат, POCl₃, пиридин, 0°C; е) TFA, DCM

Стадия 1: метил-5-бром-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метилникотинат: К раствору 4-фтор-2-метилфенола (1,08 г, 8,5 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 0,21 г, 8,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем смесь добавляли в раствор метил-5-бром-2-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 5,7 ммоль) в DMF (8 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Полученный раствор гасили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением метил-5-бром-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метилникотината (1,1 г, 49,2% выход). LC-MS: (ESI) расч. для C₁₅H₁₄BrFNO₃ [M+H]⁺ m/z 356,02, найдено 355,90.

Стадия 2: метил-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотинат: К перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метилпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,41 ммоль), NMPA (506 мг, 2,82 ммоль) и йодида меди(I) (538 мг, 2,82 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (1,36 г, 7,06 ммоль) по каплям при 150°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакции, полученный раствор разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением метил-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотината (260 мг, 37,6% выход). LC-MS: (ESI) расч. для C₁₆H₁₄F₄NO₃ [M+H]⁺ m/z 344,09, найдено 344,00.

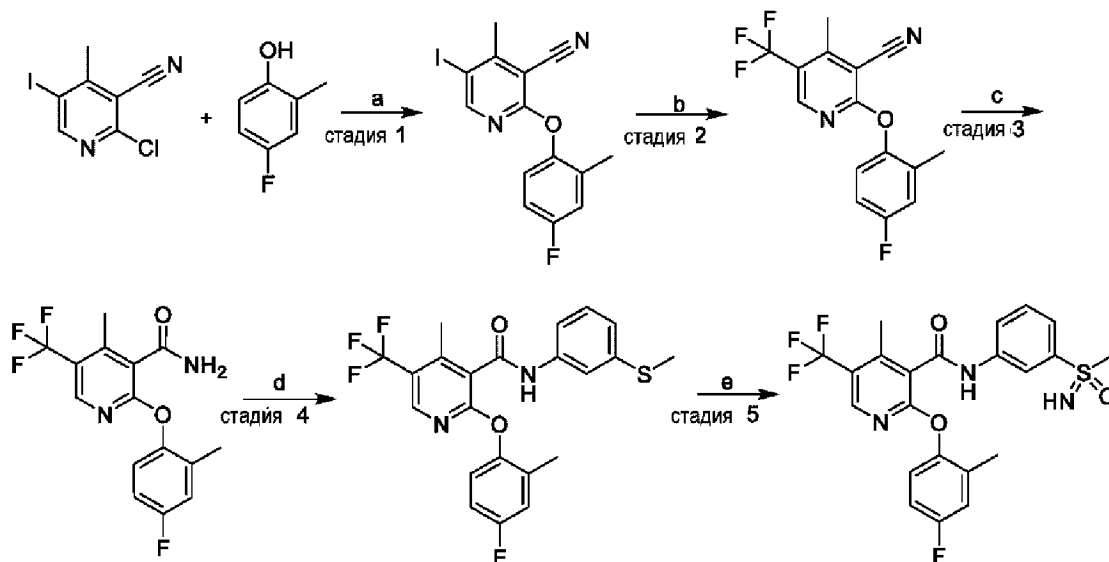
Стадия 3: 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновая кислота: К раствору метил-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотината (250 мг, 0,73 ммоль) в MeOH/H₂O (1/1, 4 мл) добавляли KOH (384 мг, 5,83 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали для удаления большей части MeOH. Водную фазу доводили до pH=3-4 с помощью 1н HCl, затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (210 мг, 78,8% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ESI) расч. для C₁₅H₁₂F₄NO₃ [M+H]⁺ m/z 330,08, найдено 329,95.

Стадия 4: трет-бутил-((3-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат: Смесь 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (240 мг, 0,73 ммоль) и трет-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (295 мг, 1,09 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли POCl₃ (200 мкл) по каплям при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После завершения реакции,

полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением трет-бутил-((3-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (70 мг, 14,9% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ESI) расщ. для C₂₇H₂₈F₄N₃O₅S [M+H]⁺ m/z 582,17, найдено 582,15.

Стадия 5: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид: К раствору трет-бутил-((3-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (70 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали. Остаток растворяли в THF (2 мл), затем доводили до pH=8-9 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C₁₈, 150*21,2 мм, элюируя 40% - 85% MeCN/H₂O, содержащей 0,1% FA) с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (32,1 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ 11,17 (с, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,19 (дд, J=8,6, 5,2 Гц, 2 H), 7,09 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1 H), 4,24 (с, 1 H), 3,07 (с, 3 H), 2,48 (с, 3 H), 2,08 (с, 3 H). LC-MS: (ESI) расщ. для C₂₂H₂₀F₄N₃O₃S [M+H]⁺ m/z 482,12, найдено 482,00.

Путь 2: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , ацетонитрил, $60^\circ C$; б) метилдифтор(фторсульфонил)ацетат, CuI , TBAI, DMF, $70^\circ C$; в) гидроксид бария, H_2O , $90^\circ C$, 70 ч; д) 1-бром-3-(метилсульфанил)бензол, $Pd_2(dba)_3$, XantPhos, 1,4-диоксан, $100^\circ C$; бис(ацетокси)иодбензол, $(NH_4)CO_3$, MeOH.

Стадия 1: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-4-метил-пиридин-3-карбонитрил: Смесь 4-фтор-2-метил-фенола (533 мг, 4,22 ммоль), 2-хлор-5-иод-4-метил-пиридин-3-карбонитрила (980 мг, 3,52 ммоль) и K_2CO_3 (584 мг, 4,22 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при $60^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали повторно 4-фтор-2-метил-фенолом (533 мг, 4,22 ммоль) и перемешивали при $60^\circ C$ в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали MeCN (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле (Biotage Isolera, колонка 50 г Sfar Duo) с элюированием градиентом 0-13% EtOAc в гептане давала 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-4-метил-пиридин-3-карбонитрил (94,0%) (930 мг, 2,37 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,60 (с, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z: 369,1 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=1,04 LCMS способ 2

Стадия 2: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил: К смеси 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-иод-4-метил-пиридин-3-карбонитрила (94%, 930 мг, 2,37 ммоль), иодмеди (682 мг, 3,56 ммоль), и тетрабутиламмониййодида (352 мг, 0,950 ммоль) в DMF (10 мл), добавляли метилдифтор(фторсульфонил)ацетат (2281 мг, 11,9 ммоль) и перемешивали при $70^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали EtOAc (2×10 мл). Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле (Biotage Isolera, колонка 50 г Sfar Duo), с элюированием градиентом 0-5% EtOAc в гептане давала 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (533 мг, 1,39 ммоль, 59% Выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,66 (с, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,13 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 2,70-2,66 (м, 3H), 2,10 (с, 3H). m/z: 311,3 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=1,02 LCMS способ 2

Стадия 3: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (533 мг, 1,39 ммоль) суспендировали в воде (4 мл) и добавляли гидроксид бария (1,19 г, 6,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (4 мл) и обрабатывали повторно гидроксидом бария (1,19 г, 6,96 ммоль). Перемешивание при $90^\circ C$ возобновляли в течение всего 70 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подкисляли до pH 1 с использованием 5M HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл) и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 10 г Sfar Duo, lambda-

all collect) с использованием градиента 0-50-100% EtOAc/гептан, затем 0-20% MeOH/EtOAc. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (220 мг, 47%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 7,90 (ушир.с, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,07 (с, 3H). m/z: 329,1 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=0,81 LCMS способ 2.

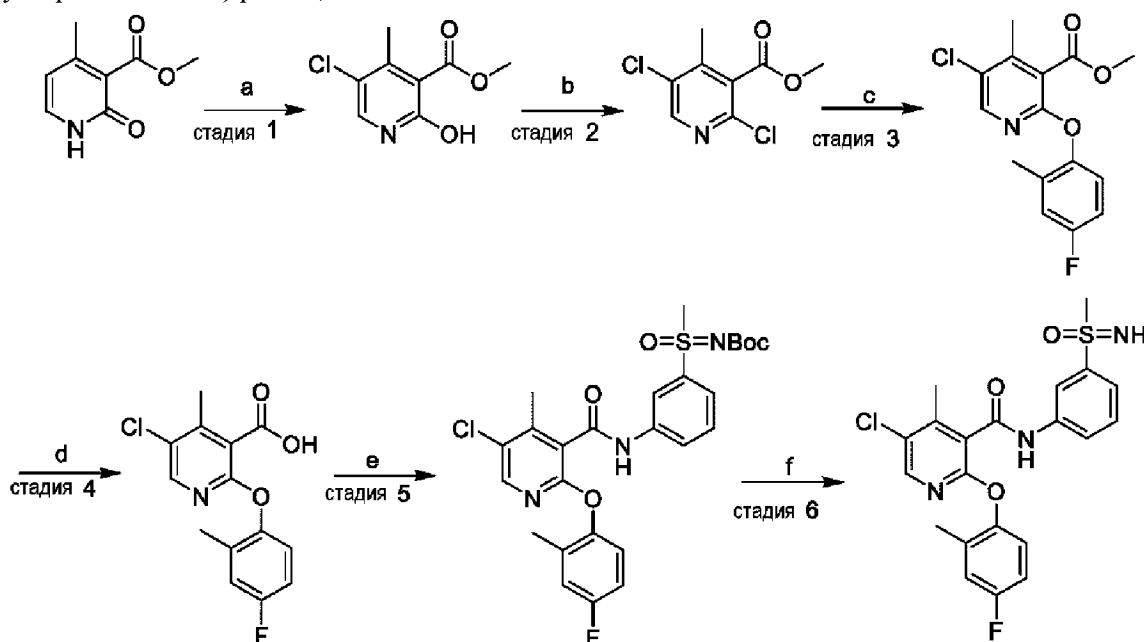
Стадия 4: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К дегазированному раствору 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98%, 200 мг, 0,597 ммоль), 1-бром-3-(метилсульфанил)бензола (97 мкл, 0,719 ммоль) и карбоната цезия (584 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане-безводный (3 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он - палладий (3:2) Pd $_2$ (dba) $_3$ (27 мг, 0,0295 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан [XantPhos]) (35 мг, 0,0605 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение еще 5 минут, затем сосуд закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и фильтровали через слой целита. Целит промывали EtOAc (2×3 мл) и объединенный фильтрат промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл), затем насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом, получая 352 мг в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Sfar Duo 10 г, элюирование 0-100% EtOAc в гептанах, lambda-all collection). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (72,0%) (240 мг, 0,384 ммоль, 64%) в виде бледно-желтого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,70 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,09 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=7,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 2,48-2,44 (м, 6H), 2,08 (с, 3H). m/z: 451,1 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,09 LCMS способ 2.

Стадия 5: 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (72%, 240 мг, 0,384 ммоль) в метаноле (7,5 мл), бис(ацетокси)иодбензол (395 мг, 1,23 ммоль) и карбонат аммония (75 мг, 0,797 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь обрабатывали повторно бис(ацетокси)иодбензолом (132 мг, 0,410 ммоль) и карбонатом аммония (25 мг, 0,266 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч, затем оставляли стоять на выходные при температуре окружающей среды. Перемешивание возобновляли в течение 1 часа перед обработкой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-20% MeOH в EtOAc

(на колонке Biotage Sfar Duo 10 г, lambda-all collection). Полученный остаток сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 2 ч с получением 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (95,0%) (98 мг, 0,193 ммоль, 50%) в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44-8,37 (м, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,09 (тд, $J=8,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z : 482,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,12 LCMS способ 4.

Пример 83

Соединение 1558: 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамид



Реагенты и условия: а) NCS, DCM, 0 °С; б) PhOPOCl₂, 170°С; в) 4-фтор-2-метилфенол, NaN, DMF, 70°С; д) KOH, MeOH/H₂O, 60°С; е) трет-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат, SOCl₂, 50°С; затем DIPEA, DCM, 0°С; ф) TFA, DCM

Стадия 1: метил-5-хлор-2-гидрокси-4-метилникотинат: К раствору метил 4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,0 г, 30 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли NCS (4,0 г, 30 ммоль) при 0°С. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 60 минут. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью перетирания (PE/EtOAc=3/1) с получением метил-5-хлор-2-гидрокси-4-метилникотината (4 г, 66% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS: (ESI) расщ. для C₈H₉ClNO₃ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 202,02, найдено 202,0.

Стадия 2: метил-2,5-дихлор-4-метилникотинат: Раствор метил-5-хлор-2-гидрокси-4-метилникотината (2,0 г, 10 ммоль) в фенил дихлорфосфате (10 мл) нагревали до 170°С в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50

мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=10/1) с получением метил-2,5-дихлор-4-метилникотината (1 г, 45% выход) в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ESI) расщ. для $C_8H_8Cl_2NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 219,99, найдено 220,0.

Стадия 3: метил-5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотинат: К раствору 4-фтор-2-метилфенола (286 мг, 2,27 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaN (60%, 110 мг, 2,72 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 60 минут, затем добавляли 2,5-дихлор-4-метилникотинат (500 мг, 2,27 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 часов. Полученную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) с получением метил-5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотината (250 мг, 35% выход) в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, ppm) δ 8,05 (с, 1 H), 7,06-6,76 (м, 3 H), 3,98 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 2,13 (с, 3 H).

Стадия 4: 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотиновая кислота: К раствору метил-5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотината (250 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор KOH (453 мг, 8,1 ммоль) в воде (2 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 16 ч. Полученную смесь доводили до pH=3-4 с помощью 1N HCl и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом с получением 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотиновой кислоты (150 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ESI) расщ. для $C_{14}H_{12}ClFNO_3$ $[M+H]^+$ m/z 296,04, найдено 296,0.

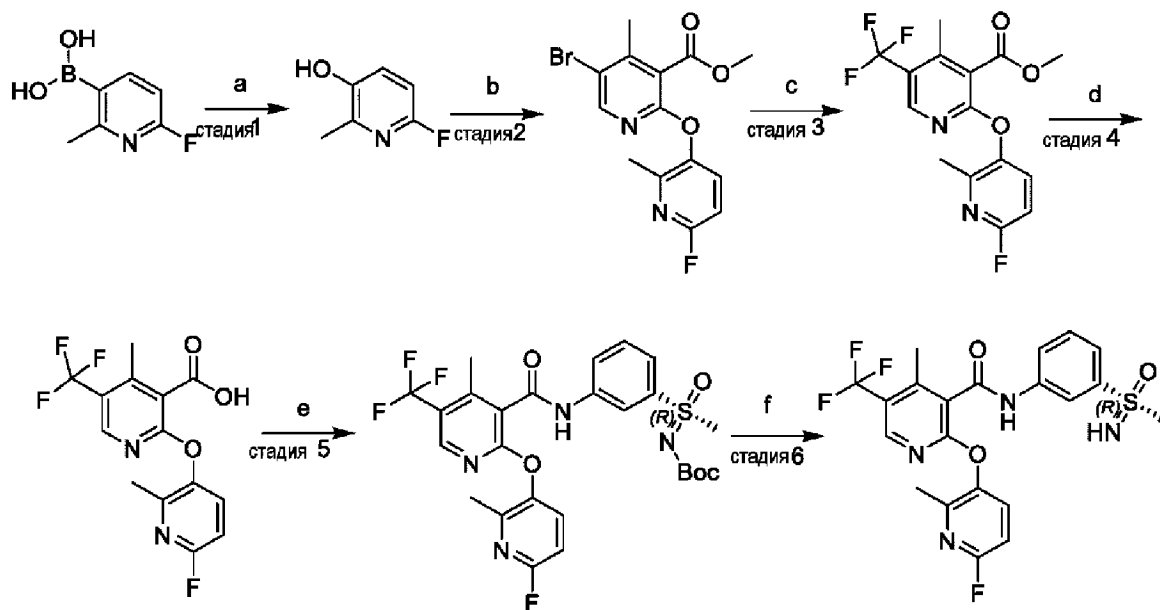
Стадия 5: трет-бутил-((3-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: Раствор 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотиновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) в $SOCl_2$ (1 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 0,5 часа. Раствор концентрировали под вакуумом с получением хлоридного промежуточного соединения. Затем хлоридное промежуточное соединение добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (92 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (88 мг, 0,68 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/1) с получением трет-бутил-((3-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (80 мг, 43% выход) в виде белого масла. LC-MS: (ESI) расщ.

для $C_{26}H_{28}ClFN_3O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 548,13, найдено 548,0.

Стадия 6: Получение 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамида: К раствору трет-бутил-((3-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилникотинамидо)фенил)(метил)(оксо)-сульфанилиден)карбамата (80 мг, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь доводили до pH=8-9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C_{18} , 150*21,2 мм, элюируя 30% - 90% $MeCN/H_2O$, содержащим 0,1% FA) с получением 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамида (25 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, ppm) δ 11,09 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,88 (д, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,69 (д, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,60 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,16 (дд, $J=8,8, 4,6$ Гц, 2 H), 7,10 -7,03 (м, 1 H), 4,23 (с, 1 H), 3,06 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 2,08 (с, 3 H). LC-MS: (ESI) расщ. для $C_{21}H_{20}ClFN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 448,08, найдено 448,05.

Пример 84

Соединение 1559: (R)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



Реагенты и условия: а) H_2O_2 , NaOH, THF/ H_2O ; б) метил-5-бром-2-хлор-4-метилникотинат, NaH, DMF, 70°C; в) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат, CuI, HMPA, DMF, 160°C; г) KOH, MeOH/ H_2O , 70°C; д) (R)-*трет*-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат, $SOCl_2$, DIPEA, DCM; е) TFA, DCM

Стадия 1: 6-фтор-2-метилпиридин-3-ол: К раствору (6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,5 г, 16,12 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaOH (516 мг, 12,89 ммоль), H_2O (5 мл) и H_2O_2 (1 мл, 30%) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 ч. Затем смесь доводили до pH=3-4 с помощью 1н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) с получением 6-фтор-2-метилпиридин-3-ола (1,8 г, 70,59% выход) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ESI) расщ. для C₆H₆FNO [M+H]⁺ m/z 128,05, найдено 128,15.

Стадия 2: метил-5-бром-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метилникотинат: К раствору 6-фтор-2-метилпиридин-3-ола (1,50 г, 11,81 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 977 мг, 23,62 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем смесь добавляли к перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-хлор-4-метилникотината (2,08 г, 7,91 ммоль) в DMF (8 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Полученный раствор гасили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением метил-5-бром-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метилникотината (0,71 г, 16,9% выход). LC-MS: (ESI) расщ. для C₁₄H₁₃BrFN₂O₃ [M+H]⁺ m/z 355,01, найдено 354,95.

Стадия 3: метил-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинат: К перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метилникотината (650 мг, 1,84 ммоль), NMPA (658 мг, 3,68 ммоль) и йодида меди(I) (703 мг, 3,68 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (3,53 г, 18,4 ммоль) по каплям при 150°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакции, полученный раствор разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением метил-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотината (330 мг, 51,9% выход). LC-MS: (ESI) расщ. для C₁₅H₁₃F₄N₂O₃ [M+H]⁺ m/z 345,09, найдено 345,05.

Стадия 4: 2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновая кислота: К раствору метил-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотината (300 мг, 0,87 ммоль) в THF/H₂O (1/1, 4 мл) добавляли KOH (487 мг, 8,69 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали для удаления большей части THF. Водную фазу доводили до pH=3-4 с помощью 1н HCl, затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-

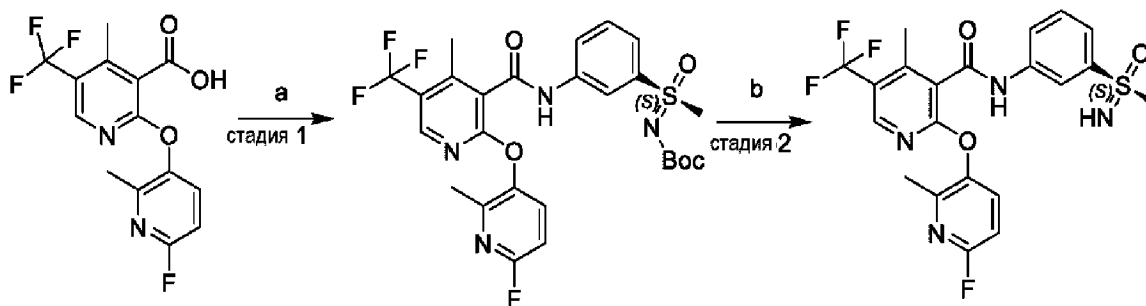
(трифторметил)никотиновой кислоты (280 мг, 97,2%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ESI) рассч. для $C_{14}H_{11}F_4N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 331,07, найдено 331,00.

Стадия 5: *трет*-бутил-(R)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: Раствор 2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (120 мг, 0,36 ммоль) в $SOCl_2$ (1 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Раствор концентрировали под вакуумом с получением хлоридного промежуточного соединения. Затем хлоридное промежуточное соединение добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (117 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (88 мг, 0,68 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/1) с получением *трет*-бутил-(R)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (100 мг, 47,6%) в виде белого масла. LC-MS: (ESI) рассч. для $C_{26}H_{27}F_4N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 583,17, найдено 583,10.

Стадия 6: (R)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид: Раствор *трет*-бутил-(R)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали. Остаток растворяли в THF (2 мл), затем доводили до pH=8-9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C_{18} , 150*21,2 мм, элюируя 40% - 95% MeCN/ H_2O , содержащим 0,05% NH_4OH) с получением (R)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (57,2 мг, 69,6%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,20 (с, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,96-7,78 (м, 2 H), 7,74-7,56 (м, 2 H), 7,11 (дд, J=8,7, 3,4 Гц, 1 H), 4,24 (с, 1 H), 3,32 (с, 3 H), 3,07 (с, 3 H), 2,25 (с, 3 H). LC-MS: (ESI) рассч. для $C_{21}H_{19}F_4N_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 483,11, найдено 483,00.

Пример 85

Соединение 1560: (S)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



Реагенты и условия: а) (*S*)-*tert*-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат, SOCl_2 , DIPEA, DCM; б) TFA, DCM

Стадия 1: *tert*-бутил-(*S*)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил) никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: Раствор 22-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (120 мг, 0,36 ммоль) в SOCl_2 (1 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем раствор концентрировали под вакуумом с получением хлоридного промежуточного соединения. Затем хлоридное промежуточное соединение добавляли к перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(*S*)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (117 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (88 мг, 0,68 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/1) с получением *tert*-бутил-(*S*)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (100 мг, 47,6% выход) в виде белого масла. LC-MS: (ESI) расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 583,17, найдено 583,15.

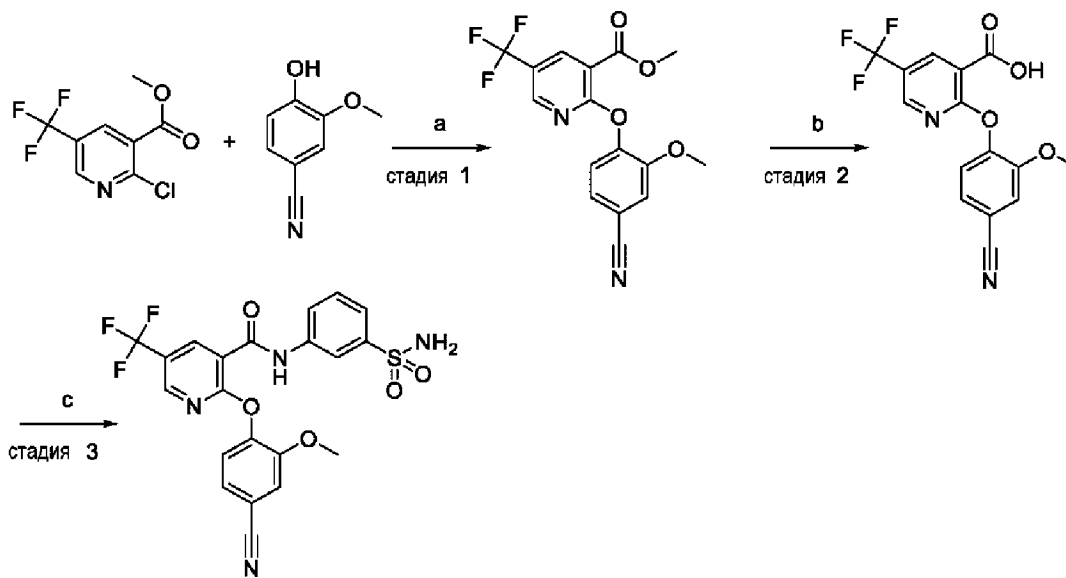
Стадия 2: (*S*)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(*S*-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид: Раствор *tert*-бутил-(*S*)-((3-(2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали. Остаток растворяли в THF (2 мл), затем доводили до pH=8-9 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 5 мкм C_{18} , $150 \times 21,2$ мм, элюируя 40% - 95% MeCN/ H_2O , содержащий 0,05% NH_4OH) с получением (*S*)-2-((6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)окси)-4-метил-N-(3-(*S*-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (61,3 мг, 74,6% выход) в

виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,20 (с, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,99-7,76 (м, 2 H), 7,76-7,52 (м, 2 H), 7,11 (дд, $J=8,6, 3,4$ Гц, 1 H), 4,24 (с, 1 H), 3,32 (с, 3 H), 3,07 (с, 3 H), 2,25 (с, 3 H). LC-MS: (ESI) рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 483,11, найдено 482,95.

Пример 86

Примеры соединений по настоящему изобретению представлены ниже.

Соединение 1561: Общий путь 1: 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , ACN, 70°C ; б) LiOH, THF, вода, комнатная температура; в) EDC, 3-аминобензолсульфонамид, пиридин

Стадия 1: метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат: Смесь 2-хлор-5-трифторметил-никотиновой кислоты метилового эфира (100 мг, 0,417 ммоль), 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила (93 мг, 0,624 ммоль) и карбоната калия (87 мг, 0,629 ммоль) в ацетонитриле-безводный (2,5 мл) перемешивали при 70°C во флаконе сброса давления в течение 18 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли MeCN, фильтровали через фазовый сепаратор и твердые вещества промывали MeCN (2 х). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Это неочищенное соединение очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4 система флэш очистки, Sfar Duo 10 г, 0-40% EtOAc в в гептанах) с получением желаемого продукта, метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (94,0%) (142 мг, 0,379 ммоль, 91%), в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73- 8,70 (м, 1H), 8,60 -8,58 (м, 1H), 7,69 -7,66 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,74 (с, 3H). LC-MS способ 2. m/z 353,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,96 .

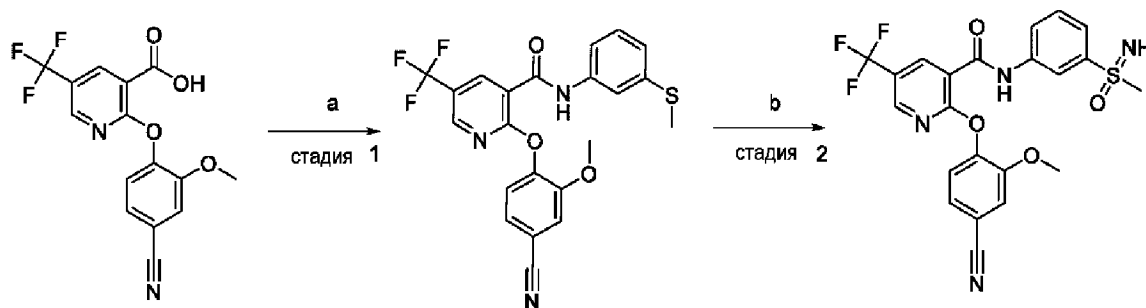
Стадия 2. 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота: К смеси метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (142 мг, 0,403 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл), добавляли гидроксид

лития моногидрат (35 мг, 0,834 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH 2 добавлением по каплям 2М HCl. Экстракция EtOAc (3 х), сушка над MgSO₄ и концентрирование в вакууме давала желаемый продукт, 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (94,0%) (127 мг, 0,353 ммоль, 88% Выход), в виде белого порошка. Продукт переносили на следующую стадию неочищенным.

Стадия 3. 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (94%, 63 мг, 0,175 ммоль) и N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорида (1:1) (67 мг, 0,350 ммоль) в пиридине (1,2 мл) добавляли 3-аминобензолсульфонамид (60 мг, 0,348 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители удаляли (выпаривали совместно с MeCN) и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ получения 3). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и упаривали до белого порошка, который лиофилизировали в течение ночи с получением желаемого продукта.

2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (53 мг, 0,105 ммоль, 60% Выход), в виде не совсем белого порошка. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,57-8,54 (м, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,61-7,49 (м, 4H), 7,44-7,38 (м, 2H), 3,76 (с, 3H). LC-MS способ 4: m/z 493,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,24.

Соединение 1562: 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-{3-[имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



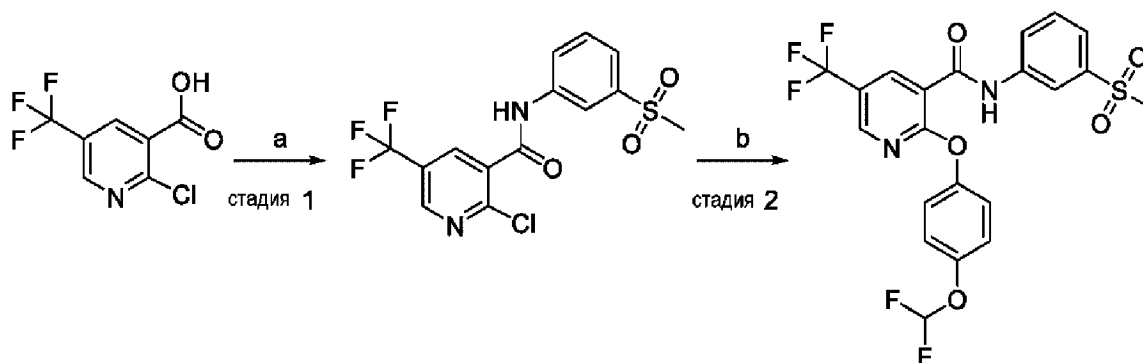
Реагенты и условия: а) HATU, DIPEA, DMF, 3-(метилтио)анилин; б) (NH₄)₂CO₃, PIDA, MeOH

Стадия 1: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К смеси 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (71 мг, 0,210 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,630 ммоль) и HATU (96 мг, 0,252 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляли 3-(метилтио)анилин (31 мкл, 0,252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным солевым раствором (2 х), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage

Isolera 4, 10 г Sfar Duo, lambda-all collection) с использованием градиента 0-50% EtOAc/гептан с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (80,0%) (68 мг, 0,118 ммоль, 56% Выход) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,66-8,64 (м, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,48-2,47 (м, 3H). LC-MS способ 2: m/z 460,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,06.

Стадия 2: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Диаммония карбонат (20 мг, 0,213 ммоль) и бис(ацетилокси)(фенил)-лямбда-3-иодан (PIDA) (107 мг, 0,332 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (96%, 68 мг, 0,142 ммоль) в метаноле (0,8 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc, Sfar Duo 10 г, сухая загрузка на силикагель с DCM). Фракции 9-12 объединяли, упарили и лиофилизировали в течение ночи до желаемого продукта, 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99,0%) (49 мг, 0,0989 ммоль, 70% Выход), в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). LC-MS способ 4: m/z 491,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,94.

Соединение 1563: Общий путь 2: 2-[4-(дифторметокси)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



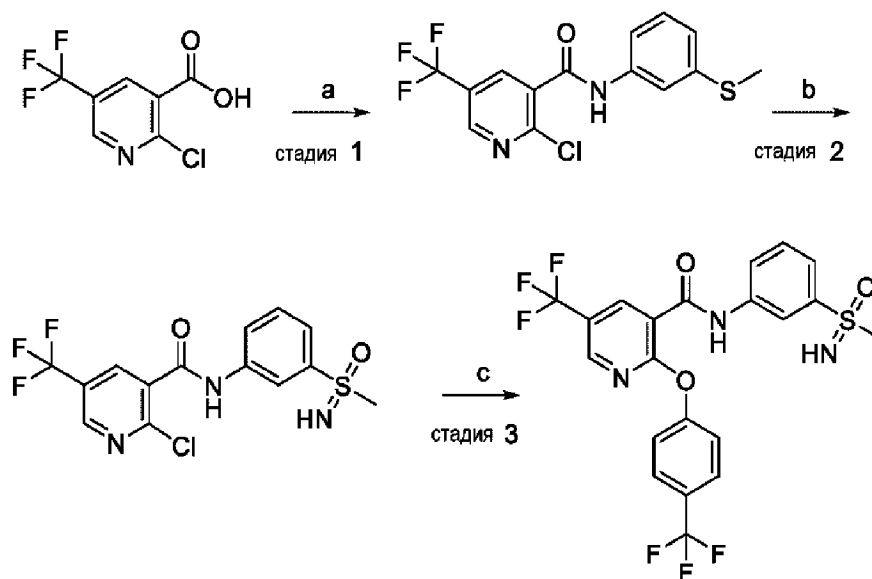
Реагенты и условия: а) 50% пропилфосфоновый ангидрид, DIPEA, DMAP, 3-(метилсульфонил)анилин; б) 4-(дифторметокси)фенол, K₂CO₃, ACN, 60°C

Стадия 1. 2-хлор-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 8,87 ммоль), 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 6,3 мл, 10,6 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,1 мл, 17,7 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (0,22 г, 1,77 ммоль) и растворяли в DCM (44,336 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли 3-(метилсульфонил)анилин (1,82 г, 10,6 ммоль) в

одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ИРС показал желаемый продукт. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и насыщенный солевой раствор (10 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-38% EtOAc в гептане давала 2-хлор-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99,0%) (1,90 г, 4,97 ммоль, 56% Выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,15 (с, 1H), 9,05-9,00 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,34 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 3,24 (с, 3H). LC-MS способ 1: m/z 378,95 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,09.

Стадия 2: 2-[4-(дифторметокси)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Смесь 2-хлор-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99%, 100 мг, 0,261 ммоль), 4-(дифторметокси)фенола (63 мг, 0,392 ммоль) и дикалий карбоната (54 мг, 0,392 ммоль) в ацетонитриле (0,5411 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. ИРС1 показал желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали MeCN (15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 70% EtOAc в гептане давала 2-[4-(дифторметокси)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99,0%) (102 мг, 0,200 ммоль, 77% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,41-7,08 (м, 5H), 3,22 (с, 3H). LC-MS способ 5: m/z 502,9 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,44.

Соединение 1564: Общий путь 3: N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 50% пропилфосфоновый ангидрид, DIPEA, DMAP, 3-(метилсульфонил)анилин; б) (NH₄)₂CO₃, PIDA, MeOH; в) 4-(трифторметил)фенол, K₂CO₃,

60°C

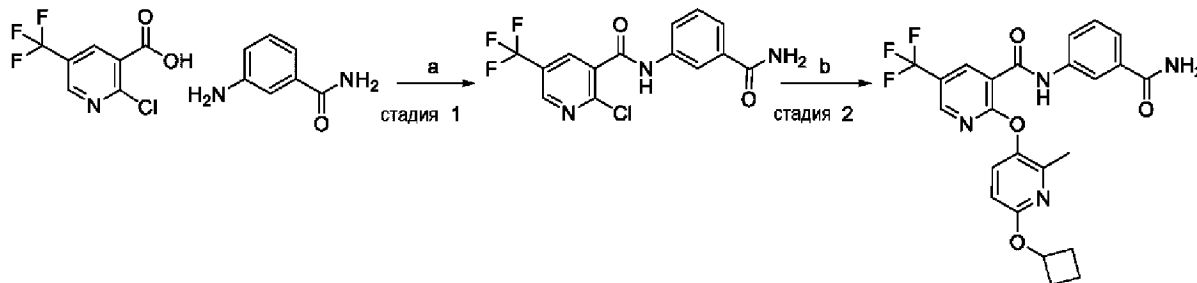
Стадия 1: 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (4,00 г, 17,7 ммоль), растворяли в DCM (80 мл) на воздухе при комнатной температуре, обрабатывали 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 13 мл, 21,3 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амином (6,2 мл, 35,5 ммоль). Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (0,43 г, 3,55 ммоль) и 3-(метилсульфанил)анилин (2,2 мл, 17,7 ммоль) вместе в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (60 мл) и насыщенный солевой раствор (60 мл) и экстрагировали DCM (3×40 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией (50 г, 0-10% EA в гептане) давала 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (6,12 г, 17,6 ммоль, 100% Выход) в виде желтого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 9,04-8,98 (м, 1H), 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H). LC-MS способ 1: m/z 347,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,93.

Стадия 2: 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: [ацетокси(фенил)-³-иоданил]ацетат (348 мг, 1,08 ммоль) растворяли в метаноле (7,2096 мл) и обрабатывали 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамидом (250 мг, 0,721 ммоль) и диаммония карбонатом (104 мг, 1,08 ммоль), каждый добавляли в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 30% EtOAc в гептане давала 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (171 мг, 0,444 ммоль, 62% выход) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 9,02 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,74-8,63 (м, 1H), 8,32 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,92 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=7,8, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (д, J=0,9 Гц, 3H). LC-MS способ 1: m/z 378,95 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,00.

Стадия 3: N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-карбоксамид: Суспензию 4-(трифторметил)фенола (63 мг, 0,389 ммоль), 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98%, 150 мг, 0,389 ммоль) и карбоната дикалия (81 мг, 0,584 ммоль) в ацетонитриле (0,8055 мл) в атмосфере азота нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ получения 1) с получением N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (97,0%) (97 мг, 0,187 ммоль, 48% Выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆)

δ 11,01 (с, 1H), 8,75-8,68 (м, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,37 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,06 (с, 3H). LC-MS способ 5: m/z 503,9 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=4,20.

Соединение 1565: Общий путь 4: N-(3-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



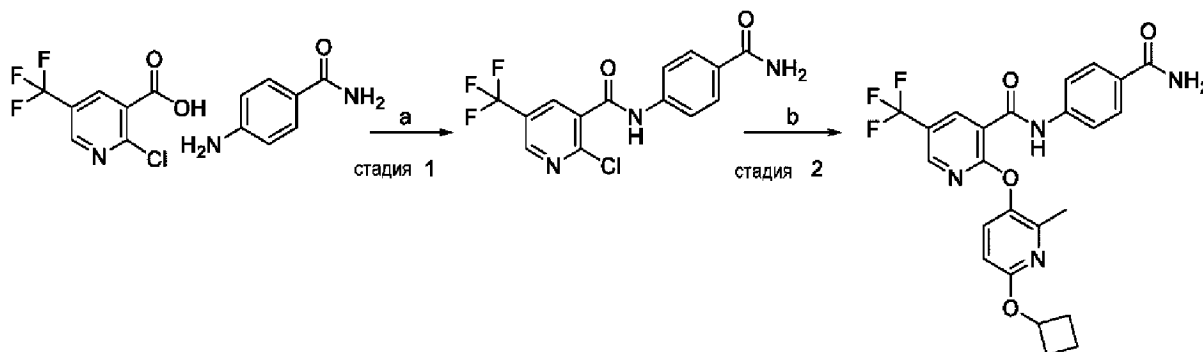
Реагенты и условия: а) 3-аминобензамид, EDC, пиридин; б) 6-(циклобутокси)-2-метил-пиридин-3-ол, K_2CO_3 , ACN, $65^\circ C$

Стадия 1: N-(3-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (4,00 г, 17,7 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (4,08 г, 21,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли 3-аминобензамид (2,66 г, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток абсорбировали на SiO_2 и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-100% EA в гептане) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99%) (EV-TXY001-053-001) (4,51 г, 13,1 ммоль, 74% Выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Анализ 1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 9,01 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H). LC-MS способ 2: m/z 344,1 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,65.

Стадия 2: N-(3-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К смеси N-(3-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,145 ммоль) и 6-(циклобутокси)-2-метил-пиридин-3-ола (34 мг, 0,189 ммоль) в ацетонитриле-безводный (0,5 мл) добавляли карбонат дикалия (30 мг, 0,218 ммоль). Смесь нагревали при $65^\circ C$ в сосуде под давлением в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 2). Продукт, содержащий фракции, объединяли с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99%) (57 мг, 0,117 ммоль, 81% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ 1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,13 (м, 1H), 2,54-2,45 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,80-1,67 (м,

1H). LC-MS способ 4: m/z 487,2 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=3,70 LC-MS способ 4.

Соединение 1566: Общий путь 5: N-(4-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



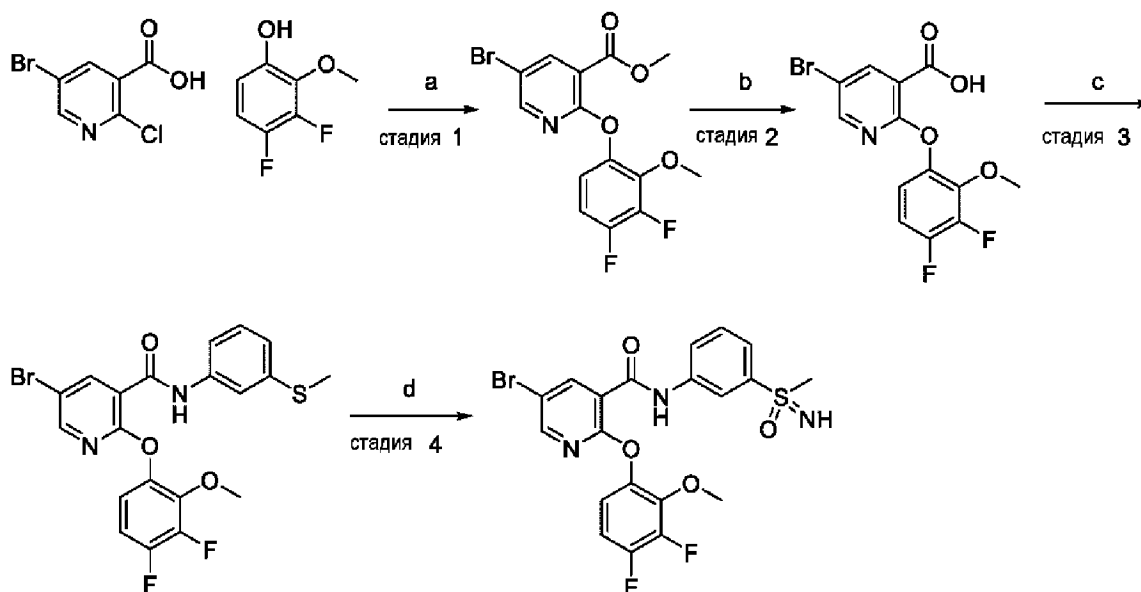
Реагенты и условия: а) 4-аминобензамид, EDC, пиридин; б) 6-(циклобутокси)-2-метил-пиридин-3-ол, K_2CO_3 , ACN, 65°C

Стадия 1: N-(4-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (4,00 г, 17,7 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (4,08 г, 21,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли 4-аминобензамид (2,66 г, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток абсорбировали на SiO_2 и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-100% EA в гептане) с получением (100%) N-(4-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (3,33 г, 9,67 ммоль, 55% Выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Анализ 1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, J=1,7 Гц, 2H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,57-7,50 (м, 1H), 6,59-6,52 (м, 1H). LC-MS способ 2: m/z 344,0 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=0,65.

Стадия 2: N-(4-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К смеси N-(4-карбамоилфенил)-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,145 ммоль) и 6-(циклобутокси)-2-метил-пиридин-3-ола (34 мг, 0,189 ммоль) в ацетонитриле-безводный (0,5 мл) добавляли карбонат дикалия (30 мг, 0,218 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в сосуде под давлением в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 2). Продукт, содержащий фракции, объединяли с получением (100%) N-(4-карбамоилфенил)-2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (49 мг, 0,101 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. Анализ 1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,58-8,51 (м, 2H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (п, J=7,1 Гц, 1H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H). LC-MS способ 4: m/z 487,2 $[M+H]^+$, (ESI+), RT=3,68.

Соединение 1567: Общий путь 6: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-

(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 3,4-дифтор-2-метоксифенол, Cs_2CO_3 , DMF, 80°C ; б) LiOH, вода, THF; в) 3-(метилсульфанил)анилин, EDC, пиридин; д) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, PIDA, MeOH

Стадия 1: метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат: К смеси метил-5-бром-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 3,99 ммоль) и 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (0,83 г, 5,19 ммоль) в DMF-безводный (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,95 г, 5,99 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в сосуде под давлением в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (4×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (25 г 20 мкм, 0-15% EA в гептане) давала метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)пиридин-3-карбоксилат (95,0%) (EV-TXY001-100-002) (1,15 г, 2,92 ммоль, 73% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,08-6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,00$.

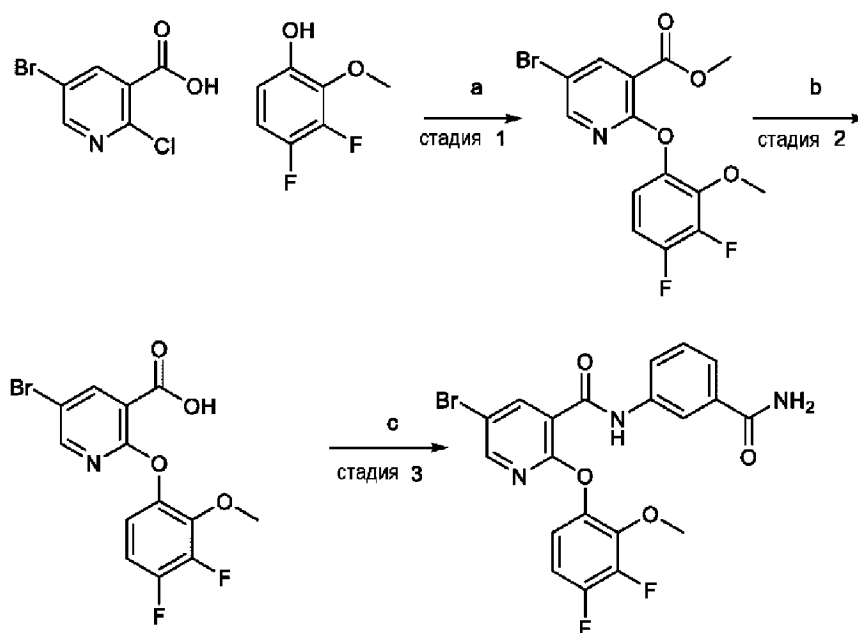
Стадия 2: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 3,07 ммоль) в THF (8 мл): воде (2 мл), добавляли гидроксид лития (0,17 г, 6,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (97,0%) (1,04 г, 2,79 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 360,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,86$.

Стадия 3: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-

метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,833 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (192 мг, 1,00 ммоль) в пиридине-безводный (3 мл) добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (139 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-30% EA в гептане) с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид) (92,0%) (402 мг, 0,768 ммоль, 92% Выход) в виде прозрачного масла. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,49 (с, 3H). LC-MS способ 2: m/z 481,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=1,12.

Стадия 4: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид) (метилсульфонимидоил)фенил)пиридин-3-карбоксамид: Фенил йодоний диацетат (PIDA) (803 мг, 2,49 ммоль) и карбонат диаммония (235 мг, 2,49 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид) (400 мг, 0,831 ммоль) в метаноле (12 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-100% EA в гептане) с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид) (88,0%) (328 мг, 0,563 ммоль, 68% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. 30 мг очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ получения 2). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид) (100,0%) (17 мг, 0,0332 ммоль, 4,0%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,63 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 2H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H), 3,17 (с, 3H). LC-MS способ 7: m/z 512,2 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,33.

Соединение 1568: Общий путь 7: 5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) Cs_2CO_3 , DMF, 80°C ; б) LiOH, вода, THF; в) 3-аминобензамид, EDC, пиридин

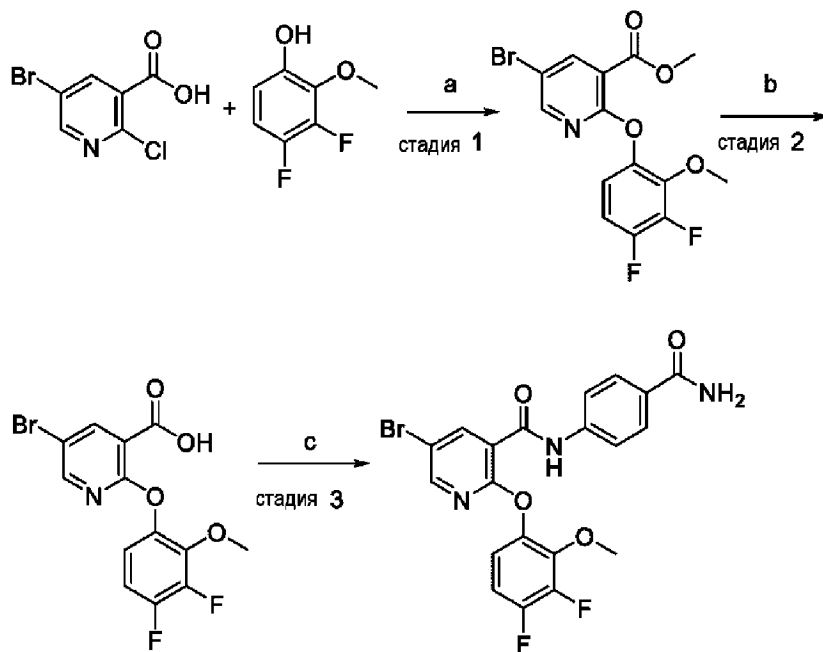
Стадия 1: метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат: К смеси метил-5-бром-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 3,99 ммоль) и 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (0,83 г, 5,19 ммоль) в DMF-безводный (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,95 г, 5,99 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в сосуде под давлением в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (4×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (25 г 20 мкм, 0-15% EA в гептане) давала метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат (95,0%) (1,15 г, 2,92 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,08-6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,00.

Стадия 2: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 3,07 ммоль) в THF (8 мл) : воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (0,17 г, 6,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (97,0%)(1,04 г, 2,79 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 360,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=0,86.

Стадия 3: 5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-

фенокси)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,833 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (192 мг, 1,00 ммоль) в пиридине-безводный (3 мл) добавляли 3-аминобензамид (139 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-100% EA в гептане) с получением 5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамид (92,0%) (385 мг, 0,741 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. 30 мг дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (способ получения 2). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением 5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (23 мг, 0,0481 ммоль, 5,8%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,48 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). LC-MS способ 4: m/z 478,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,36.

Соединение 1569: Общий путь 8: 5-бром-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) Cs_2CO_3 , DMF, 80°C ; б) LiOH, вода, THF; в) 4-аминобензамид, EDC, пиридин

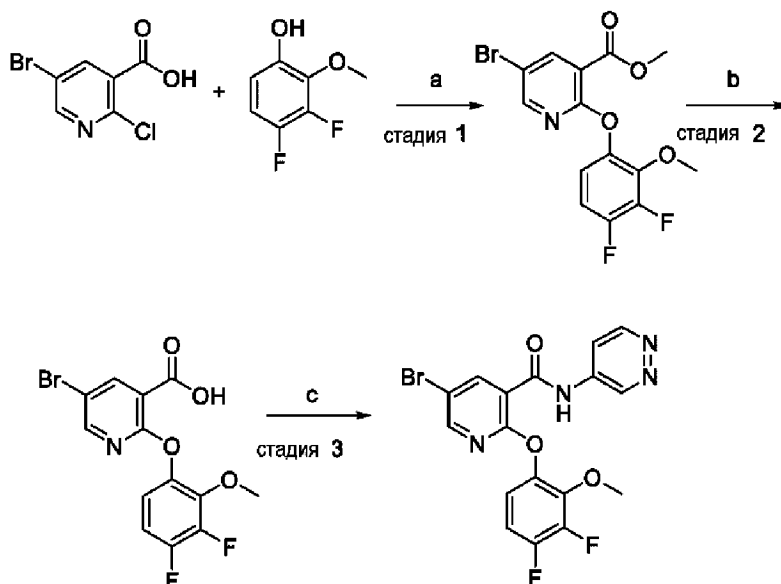
Стадия 1: метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат: К смеси метил-5-бром-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 3,99 ммоль) и 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (0,83 г, 5,19 ммоль) в DMF-безводный (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,95 г, 5,99 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в сосуде под давлением в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (4×15 мл) и насыщенным

солевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (25 г 20 мкм, 0-15% EA в гептане) давала метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксилат (95,0%) (1,15 г, 2,92 ммоль, 73% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,08-6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,00.

Стадия 2: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 3,07 ммоль) в THF (8 мл) : воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (0,17 г, 6,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоновой кислоты (97,0%) (1,04 г, 2,79 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 360,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=0,86.

Стадия 3: 5-бром-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метоксифеноксипиридин-3-карбоксамид: К раствору 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метоксифеноксипиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,833 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амин гидрохлорида (192 мг, 1,00 ммоль) в пиридине-безводный (3 мл) добавляли 4-аминобензамид (139 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-100% EA в гептане, затем 0-5% MeOH в EA) с получением 5-бром-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид (95,0%) (298 мг, 0,592 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H - ^{19}F -ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. 30 мг дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) с получением 5-бром-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид (100,0%) (21 мг, 0,0439 ммоль, 5,3%) в виде белого твердого вещества после сушки вымораживанием. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). LC-MS способ 3: m/z 478,2 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,36

Соединение 1570: Общий путь 9: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) Cs_2CO_3 , DMF, 80°C ; б) LiOH, вода, THF; в) пиридазин-4-амин, EDC, пиридин

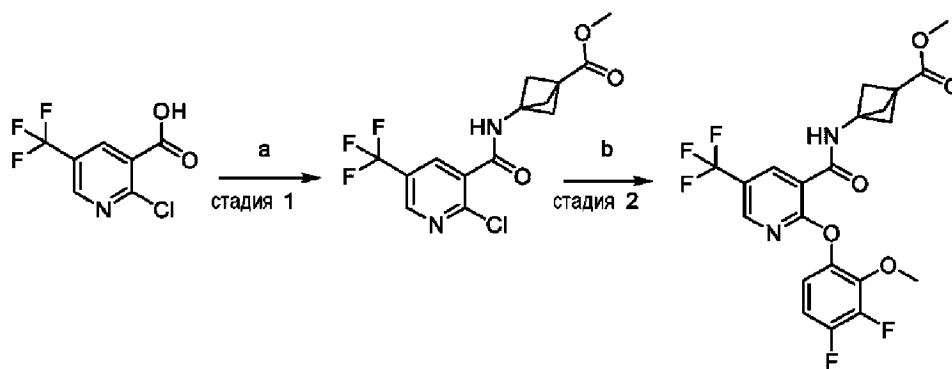
Стадия 1: метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат: К смеси метил-5-бром-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 3,99 ммоль) и 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (0,83 г, 5,19 ммоль) в DMF-безводный (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,95 г, 5,99 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в сосуде под давлением в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (4×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (25 г 20 мкм, 0-15% ЕА в гептане) давала метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилат (95,0%) (1,15 г, 2,92 ммоль, 73% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,08-6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,00$.

Стадия 2: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 3,07 ммоль) в THF (8 мл) : воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (0,17 г, 6,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (97,0%) (1,04 г, 2,79 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 3,82 (д, $J=1,4$ Гц, 3H). LC-MS способ 2: m/z 360,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,86$.

Стадия 3: 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-пиридин-3-карбоксамид К раствору 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоновой

кислоты (165 мг, 0,458 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (105 мг, 0,550 ммоль) в пиридине-безводный (1,65 мл) добавляли пиридазин-4-амин (52 мг, 0,550 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS (EV-TXY001-107-IPC1) показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-100% EA в гептане) с получением 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-пиридин-3-карбоксамид (146 мг, 0,334 ммоль, 73% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,41 (дд, $J=2,7, 1,0$ Гц, 1H), 9,07 (дд, $J=6,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=6,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 2H), 3,83 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). LC-MS способ 3: m/z 437,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,24$.

Соединение 1571: Общий путь 10: метил-3-[[2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат



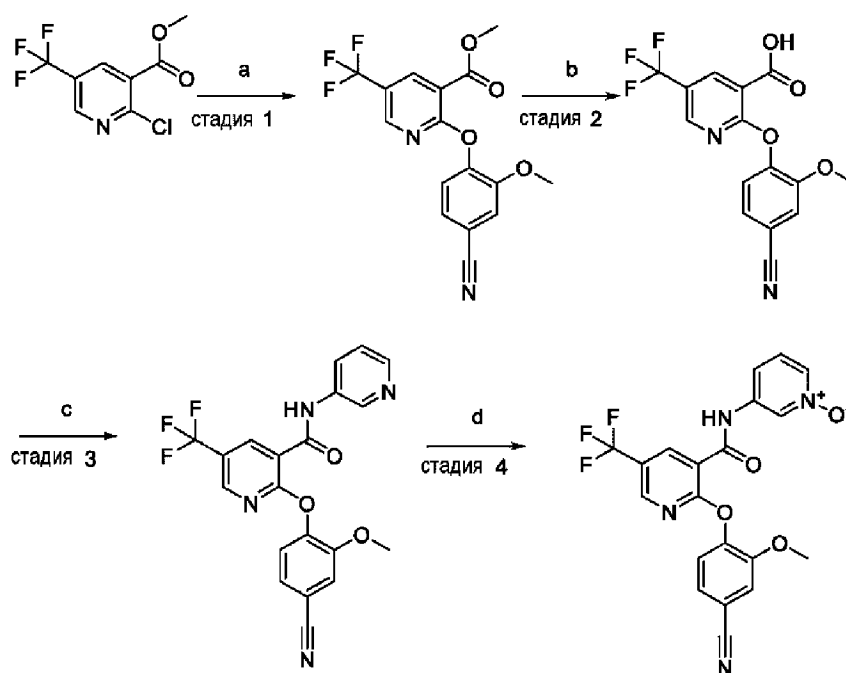
Реагенты и условия: а) 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат гидрохлорид, EDC, пиридин; б) дифтор-2-метокси-фенол, K_2CO_3 , ACN, 65°C

Стадия 1: метил-3-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат: К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,443 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (102 мг, 0,532 ммоль) в пиридине (1,5 мл) добавляли метил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат гидрохлорид (79 мг, 0,443 ммоль) Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция главным образом завершилась. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (10 г, 0-40% EA в гептане) с получением метил-3-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100%) (126 мг, 0,361 ммоль, 82%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,46 (с, 6H). LC-MS способ 2: m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,76$.

Стадия 2: метил-3-[[2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат: К смеси метил-3-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (50 мг,

0,143 ммоль) и 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (30 мг, 0,186 ммоль) в ацетонитриле-безводный (0,5 мл) добавляли карбонат дикалия (30 мг, 0,215 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в сосуде под давлением в течение 3 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла. Очистка с помощью FCC (10 г, 0-20% ЕА в гептане) давала метил-3-[[2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (99,0%) (55 мг, 0,115 ммоль, 80% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (д, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 3,85 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,47 (с, 6H). LC-MS способ 6: m/z 473,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,98.

Соединение 1572 : Общий путь 11 : 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 4-гидрокси-3-метоксибензонитрил, K₂CO₃, ACN, 80°C; б) LiOH, вода, THF; в) пиридин-3-амин, EDC, пиридин д) MCPBA, DCM

Стадия 1: метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат: Смесь 2-хлор-5-трифторметил-никотиновой кислоты метилового эфира (100 мг, 0,417 ммоль), 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила (93 мг, 0,624 ммоль) и карбоната калия (87 мг, 0,629 ммоль) в ацетонитриле-безводный (2,5 мл) перемешивали при 80°C во флаконе сброса давления в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция главным образом завершилась. Смесь фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла концентрировали с получением прозрачного масла. Очистка с помощью FCC (5 г, 0 до 40% ЕА в гептане) давала метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат (100,0%) (142 мг, 0,403 ммоль, 97%) в виде белого полутвердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,53

(дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,74 (с, 3H). LC-MS способ 2: m/z 353,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,94.

Стадия 2: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (142 мг, 0,403 ммоль) в THF (1,8 мл) : воде (0,4 мл) добавляли гидроксид лития (10 мг, 0,403 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли водой (5 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2М HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (100,0%) (134 мг, 0,396 ммоль, 98% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H). LC-MS способ 2: m/z 339,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,79.

Стадия 3: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,207 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорида (48 мг, 0,248 ммоль) в пиридине (0,8 мл) добавляли пиридин-3-амин (21 мг, 0,228 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (5 г, 0-70% EA в гептане) с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида (98,0%) (75 мг, 0,177 ммоль, 86% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H- ¹⁹F-ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (дт, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,43 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H). LC-MS способ 2: m/z 415,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,78.

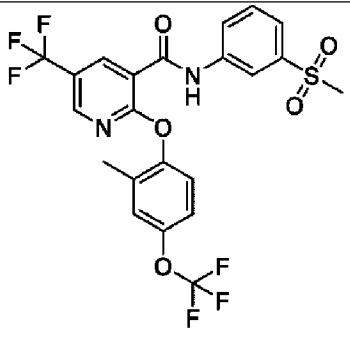
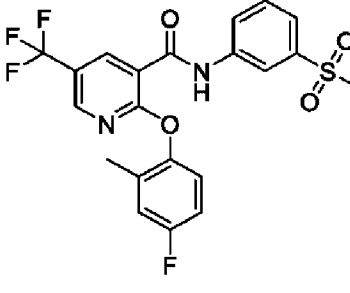
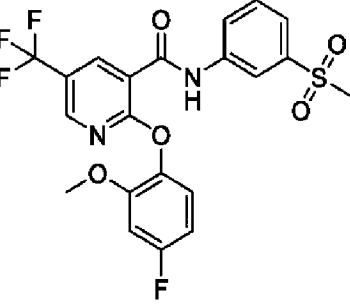
Стадия 4: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Раствор 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида (75 мг, 0,181 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой (73%, 45 мг, 0,190 ммоль), затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция главным образом завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) с получением белого твердого вещества (примерно 80 мг, содержащий mCBA). Дополнительная очистка (способ получения 1) давала 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (13 мг, 0,0302 ммоль, 17% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,10 (м, 1H), 8,58 (м,

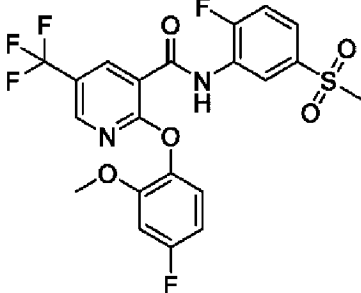
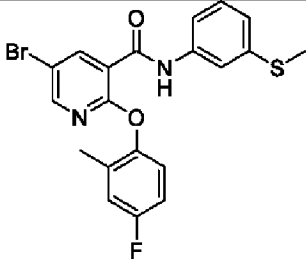
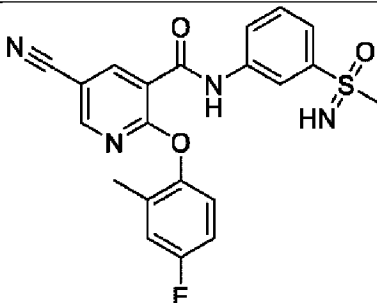
1H), 8,54 (м, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,58-7,41 (м, 4H), 3,80 (с, 3H). LC-MS способ 4: m/z 431,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,63.

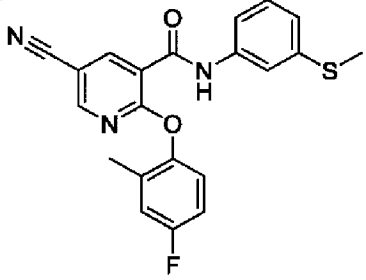
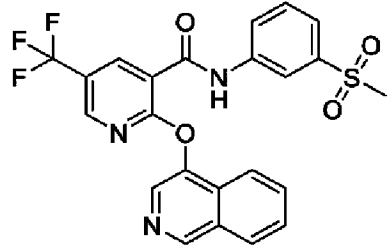
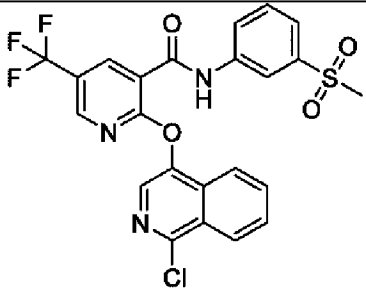
Пример 87

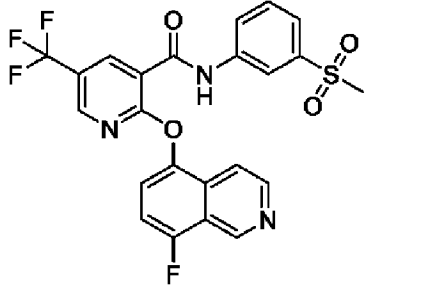
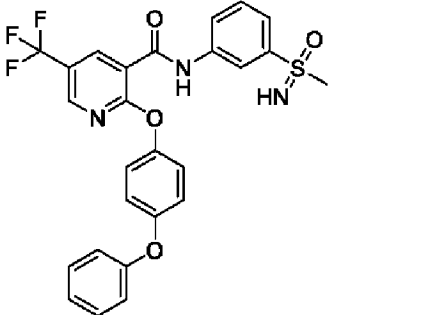
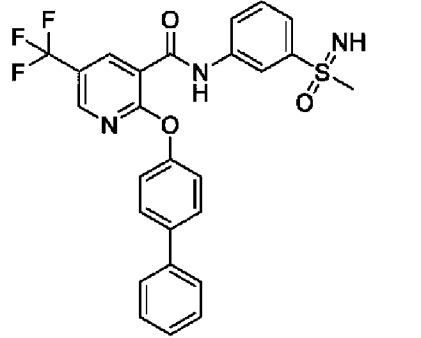
Примеры соединений по изобретению, перечисленные в таблице 15, получали с использованием одного из общих путей, описанных выше.

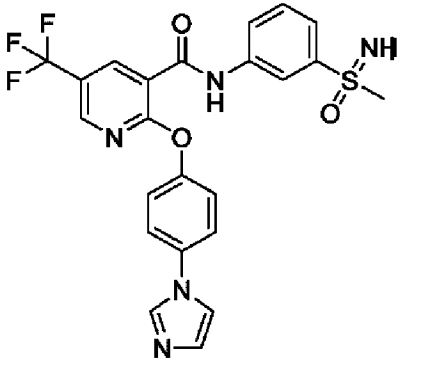
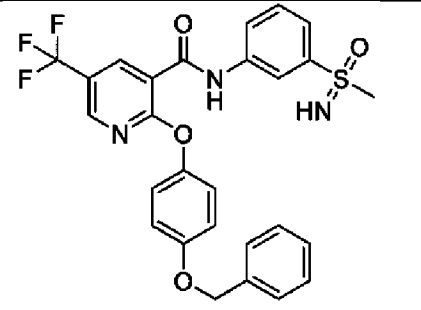
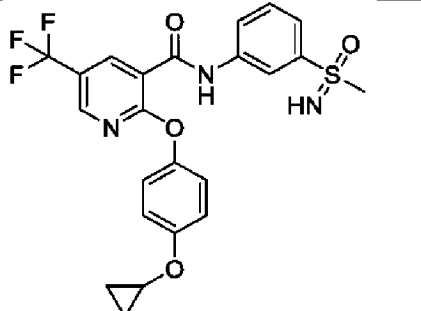
Таблица 15

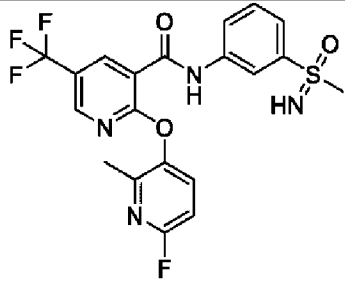
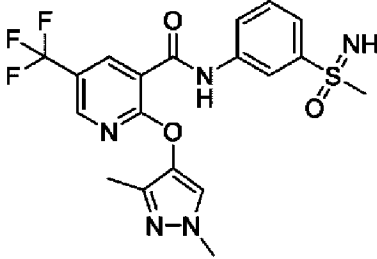
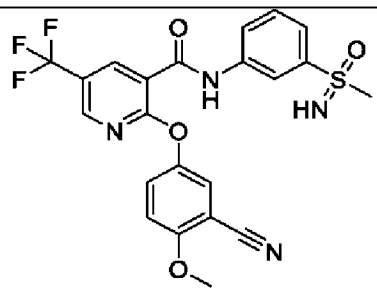
Соединение	Путь	Структура и название	Аналитические данные
1573	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,04 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,62-8,53 (м, 1H), 8,40 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). m/z 534,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,82 LC-MS способ 5
1574	2	 <p>2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,03 (с, 1H), 8,71-8,65 (м, 1H), 8,62-8,52 (м, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). m/z 468,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,49 LC-MS способ 5
1575	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-2-[2-метил-4-(метокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,98 (с, 1H), 8,69-8,62 (м, 1H), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,46-8,35 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=10,7, 2,9

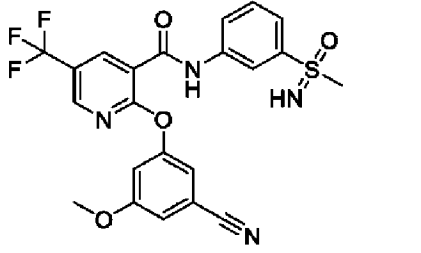
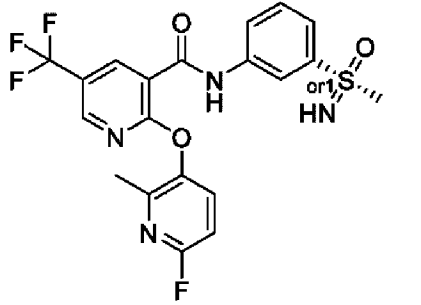
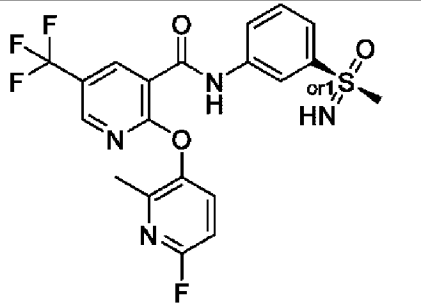
		2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,64 (с, 1H), 6,84 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 484,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,43 LC-MS способ 8
1576		2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-N-(2-фтор-5-метилсульфонил-фенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,74 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=8,4, 4,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,35 (дд, $J=8,6, 6,0$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=10,7, 2,8$ Гц, 1H), 6,86 (тд, $J=8,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,26 (с, 3H). m/z 503,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,57 LC-MS способ 5
1577		5-бром-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,34 (кв, $J=2,5$ Гц, 2H), 7,71 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,8, 5,1$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,08 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=7,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z 446,95,448,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,47 LC-MS способ 1
1578		5-циано-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,10 (дт, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z 424,9

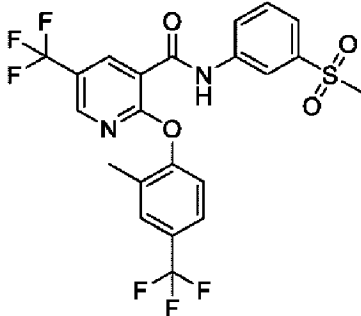
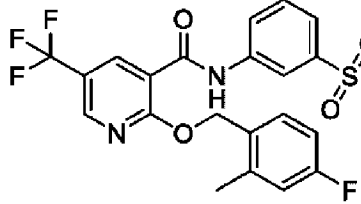
		л]пиридин-3-карбоксамид	[M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,65 LC-MS способ 5
1579		 <p>5-циано-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,32 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,07-6,98 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,07 (с, 3H). m/z 393,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,76 LC-MS способ 5
1581	2	 <p>2-(4-изохинолилокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,20 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 8,63-8,59 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,29-8,22 (м, 1H), 8,02 (дт, J=7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 2H), 3,22 (с, 3H). m/z 488,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,96 LC-MS способ 5
1582	2	 <p>2-[(1-хлор-4-изохинолил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,72-8,66 (м, 1H), 8,66-8,60 (м, 1H), 8,47-8,41 (м, 2H), 8,40-8,33 (м, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 8,02 (дт, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,98-7,87 (м, 2H), 7,74-7,66 (м, 2H), 3,23 (с, 3H). m/z 522,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,49 LC-MS способ 5

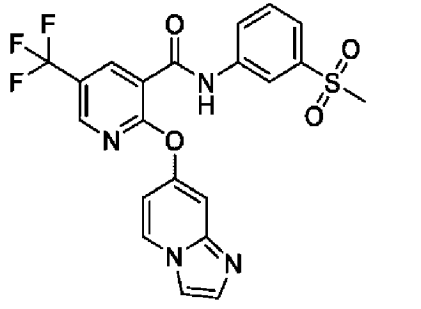
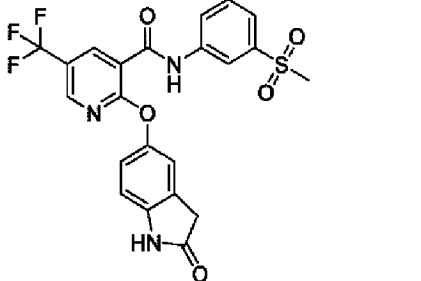
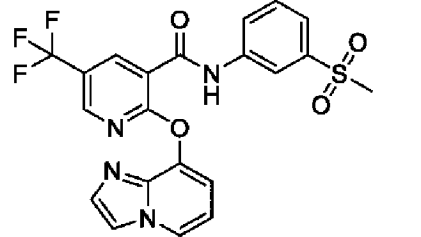
1583	2	 <p>2-[(8-фтор-5-изохинолил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,20 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 8,01 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,9, 0,9 Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 3H), 7,63 (дд, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H). m/z 506,5 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,04 LC-MS способ 5
1584	2	 <p>N-[3-(метилсульфонимидаил)фенил]-2-(4-феноксифенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,12-6,98 (м, 4H), 4,22 (с, 1H), 3,06 (с, 3H). m/z 528,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,45 LC-MS способ 5
1585	2	 <p>N-[3-(метилсульфонимидаил)фенил]-2-(4-фенилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,74-8,68 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 3H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (с, 3H). m/z 512,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,47 LC-MS способ 1

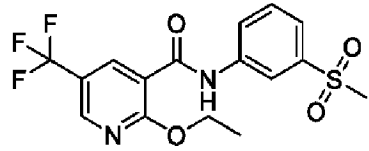
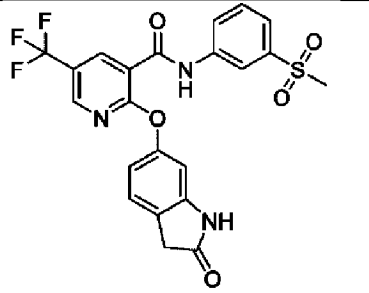
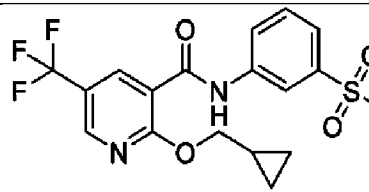
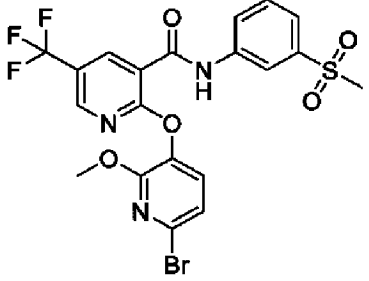
1586	2	 <p>2-(4-имидазол-1-илфенокси)- N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,74-8,68 (м, 1H), 8,58-8,53 (м, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (с, 3H). m/z 501,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,86 LC-MS способ 5
1587	2	 <p>2-(4-бензилоксифенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,69-8,63 (м, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,22 (с, 1H), 3,08-3,03 (м, 3H). m/z 541,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,6 LC-MS способ 5
1588	2	 <p>2-[4-(циклопропокси)фенокси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,70-8,63 (м, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,33 (м, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 4,22 (с, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 0,82-0,75 (м, 2H), 0,71-0,61 (м, 2H). m/z 492,5 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,16 LC-MS способ 5

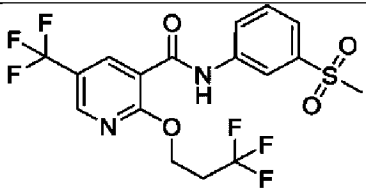
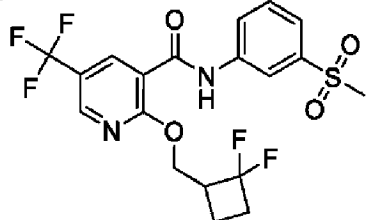
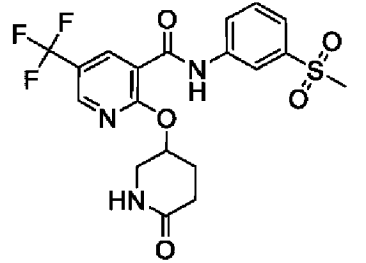
		3-карбоксамид	
1589	3	 <p>2-[(6-фтор-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). 2 NH не наблюдаются. m/z 469,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,01$ LC-MS способ 4
1590	3	 <p>2-(1,3-диметилпиразол-4-ил)окси-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69-8,61 (м, 1H), 8,55-8,37 (м, 2H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,89-7,75 (м, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,12 (с, 3H) 2NH не наблюдается. m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,39$ LC-MS способ 4
1591	3	 <p>2-(3-циано-4-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил) пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,60-8,54 (м, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,55 (дд, $J=9,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,17 (с, 3H). 2 NH не наблюдается. m/z 491,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,99$ LC-MS способ 4

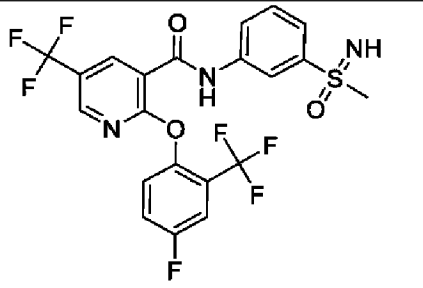
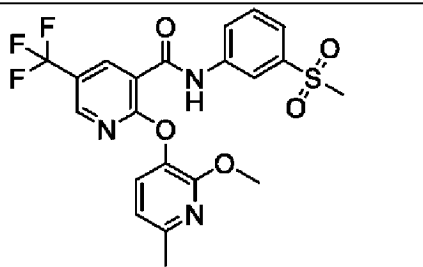
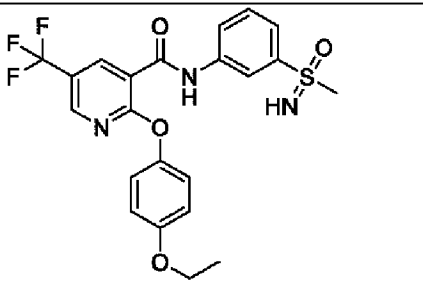
1592	3	 <p>2-(3-циано-5-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (с, 1H), 8,54 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,43 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,17 (с, 3H). 2NH не наблюдается. m/z 491,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,17 LC-MS способ 6
1593	3	 <p>2-[(6-фтор-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76-8,51 (м, 2H), 8,46 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,08-7,96 (м, 1H), 7,93-7,73 (м, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,7$, 3,2 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). 2 обмениваемых H не видны. m/z 469,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,88 LC-MS способ 6. Условия хирального анализа Chiralpak IG (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм) Температура колонки 40°C Скорость потока 4 мл/мин Объем пробы 1,0 мкл BPR 125 VarG Изократические условия 50:50 MeOH:CO ₂ (0,1%% об./об. NH ₃). Хиральная LC m/z 469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,06
1594	3		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63-8,51 (м, 2H), 8,46 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,05-7,97 (м, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,7$, 3,1 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). 2 обмениваемых H не

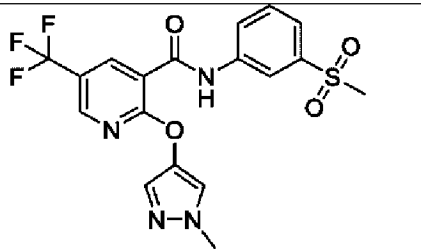
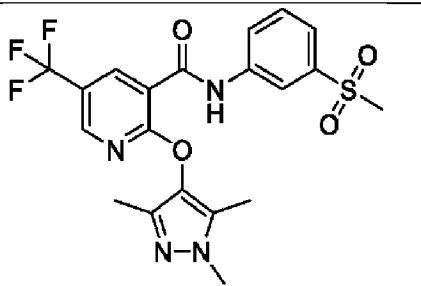
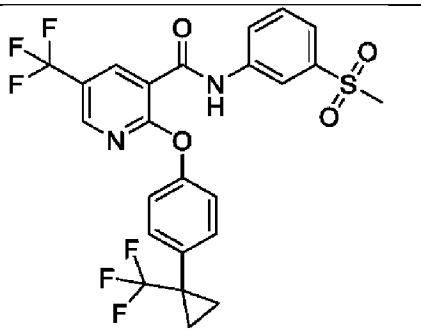
		2-[(6-фтор-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	видны. m/z 469,7 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,88 LC-MS способ 6. Chiralpak IG (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм) Температура колонки 40°C Скорость потока 4 мл/мин Объем пробы 1,0 мкл BPR 125 VarG Изократические условия 50:50 MeOH:CO ₂ (0,1% об./об. NH ₃). Хиральная LC m/z 469,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,23
1595	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-2-[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,72-8,63 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 3H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,17 (с, 3H). m/z 519,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,04 LC-MS способ 4
1596	2	 <p>2-[(4-фтор-2-метилфенил)метокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,77 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,48 (дд, J=8,4, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=10,0, 2,6 Гц, 1H), 6,97 (тд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). m/z 483,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,08 LC-MS способ 4

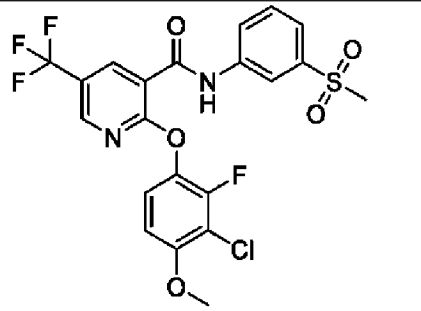
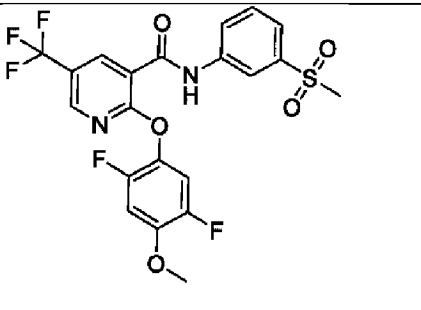
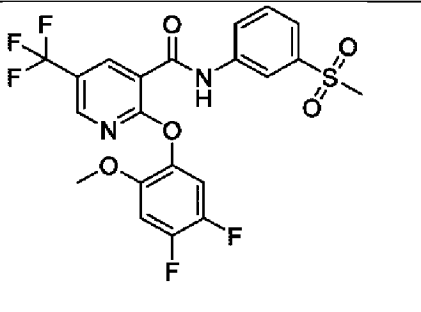
1597	2	 <p data-bbox="491 481 914 745">2-имидазо[1,2-а]433иридин-7-илокси-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,74-8,71 (м, 1H), 8,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99 (дт, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,74-7,64 (м, 2H), 7,57 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,4, 2,3 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H). m/z 477,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,67 LC-MS способ 4
1598	2	 <p data-bbox="491 1064 914 1283">N-(3-метилсульфонилфенил)-2-(2-оксоиндолин-5-ил)окси-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,98 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,69-8,63 (м, 1H), 8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,42-8,35 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,22 (с, 3H). m/z 492,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,66 LC-MS способ 5
1599	2	 <p data-bbox="491 1556 914 1825">2-имидазо[1,2-а]пиридин-8-илокси-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,66 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=6,8, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,01 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,54 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 6,99 (т, J=7,1 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H). m/z 476,8 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,13 LC-MS способ 5

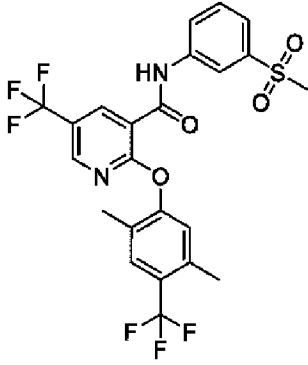
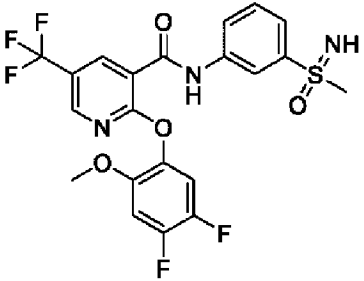
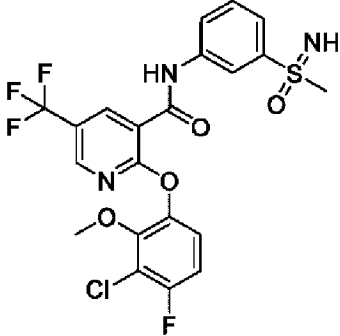
1600	2	 <p>2-этоксид-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,72 (с, 1H), 8,75 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,40-8,34 (м, 2H), 7,94 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 4,52 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H). m/z 388,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,24 LC-MS способ 5
1601	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-2-(2-оксоиндолин-6-ил)окси-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,58 (м, 2H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,22 (с, 3H). m/z 491,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,72 LC-MS способ 5
1602	2	 <p>2-(циклопропилметокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,72 (с, 1H), 8,74 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 2H), 7,95 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 4,33 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,37-1,24 (м, 1H), 0,62-0,51 (м, 2H), 0,45-0,36 (м, 2H). m/z 415,5 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,51 LC-MS способ 5
1603	2	 <p>2-[(6-бром-2-метокси-3-пиридил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,69 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,78-7,60 (м, 3H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 546,5, 548,4 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,56 LC-MS способ 5

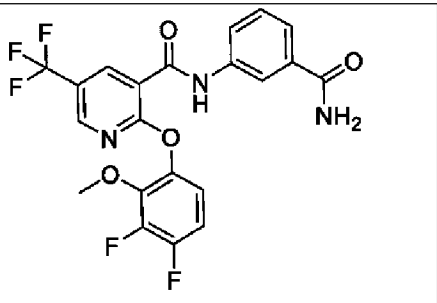
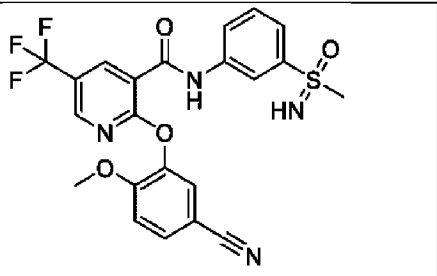
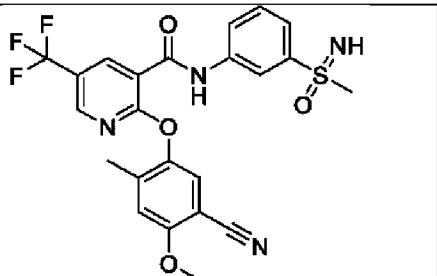
		метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	
1604	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,79 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,91 (дт, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 4,69 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,87 (м, 2H). m/z 457,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,32 LC-MS способ 5
1605		 <p>2-[(2,2-дифторциклобутил)метокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,38-8,33 (м, 1H), 7,91 (дт, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 4,62-4,55 (м, 2H), 3,34 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,48-2,41 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H). m/z 465,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,44 LC-MS способ 5
1606	2	 <p>N-(3-метилсульфонилфенил)-2-[(6-оксо-3-пиперидил)окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,5, 1,0 Гц, 1H), 8,44-8,38 (м, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,88 (дт, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 1H), 5,61-5,52 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,23-2,05 (м, 3H). m/z 458,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,53 LC-MS способ 5

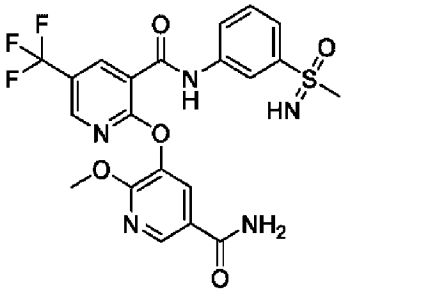
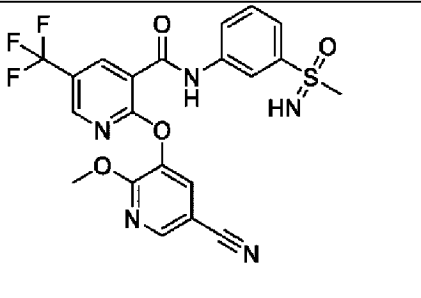
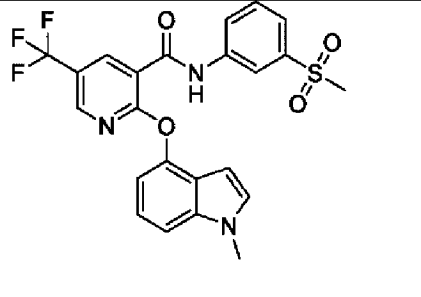
1607	3	 <p data-bbox="491 459 916 772">2-[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,73-8,70 (м, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,33 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,76 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 4H), 4,23 (с, 1H), 3,10-3,02 (м, 3H). m/z 521,8 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,16 LC-MS способ 5
1608	2	 <p data-bbox="491 1086 916 1344">2-[(2-метокси-6-метил-3-пиридил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,67 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,44-8,35 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). m/z 482,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,41 LC-MS способ 5
1609	3	 <p data-bbox="491 1668 916 1881">2-(4-этоксифенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,69-8,63 (м, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 7,03-6,91 (м, 2H), 4,21 (с, 1H), 4,03 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H). m/z 480,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,09 LC-MS способ 5

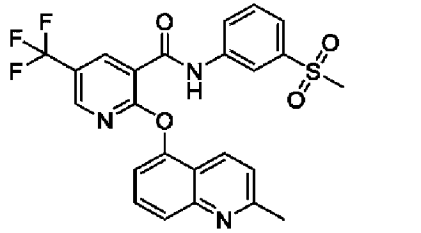
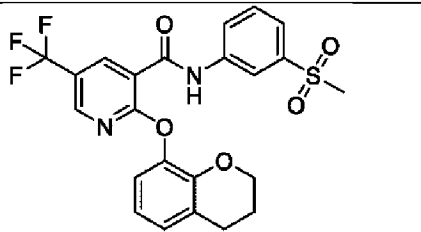
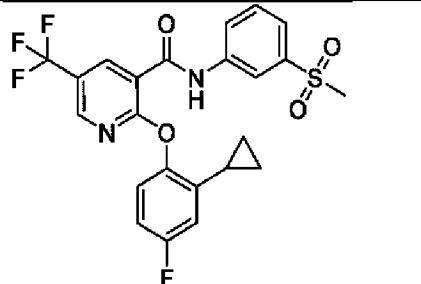
1610	2	 <p data-bbox="491 427 906 629">2-(1-метилпиразол-4-ил)окси-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,74 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 441,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,72 LC-MS способ 5
1611	2	 <p data-bbox="491 958 906 1160">N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)-2-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)окси-пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,68 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 7,95 (дт, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,94 (с, 3H). m/z 469,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,84 LC-MS способ 5
1612	2	 <p data-bbox="491 1529 906 1787">N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)-2-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]фенокси]пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,39-8,31 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,38-1,31 (м, 2H), 1,20-1,11 (м, 2H). m/z 544,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,74 LC-MS способ 5

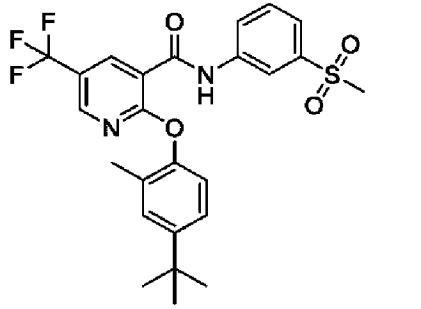
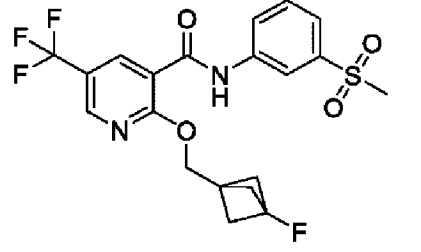
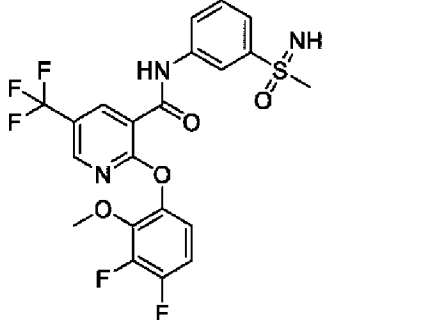
1613	2	 <p data-bbox="491 488 885 745">2-(3-хлор-2-фтор-4-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,72 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 7,99 (дт, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 2H), 7,45 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,4, 1,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 518,8 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,49 LC-MS способ 5
1614	2	 <p data-bbox="491 1088 866 1346">2-(2,5-дифтор-4-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,75-8,68 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,49 (дд, J=11,3, 7,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=11,9, 8,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 502,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,33 LC-MS способ 5
1615	2	 <p data-bbox="491 1686 866 1944">2-(4,5-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,55 (дд, J=10,7, 8,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=12,5, 7,7 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). m/z 503,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,86 LC-MS способ 4

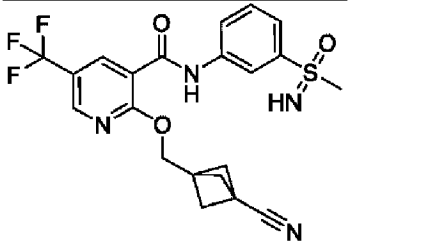
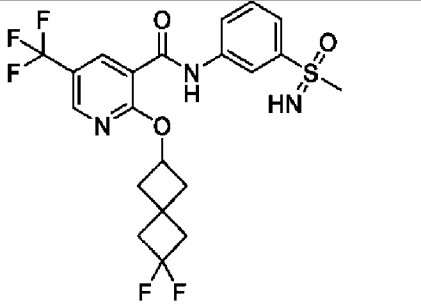
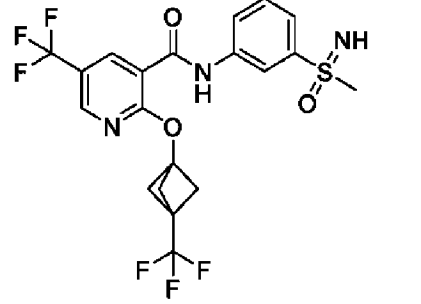
1616	2	 <p>2-[2,5-диметил-4-(трифторметил)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). m/z 533,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,21 LC-MS способ 4
1617	3	 <p>2-(4,5-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,68 (дд, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,38 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=8,1, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,65-7,48 (м, 2H), 7,38 (дд, J=12,6, 7,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 502,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,24 LC-MS способ 4
1618	3	 <p>2-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,1, 5,7 Гц, 1H), 7,31 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 518,1, 520,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,36 LC-MS способ 4

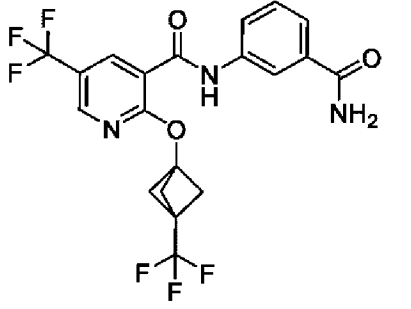
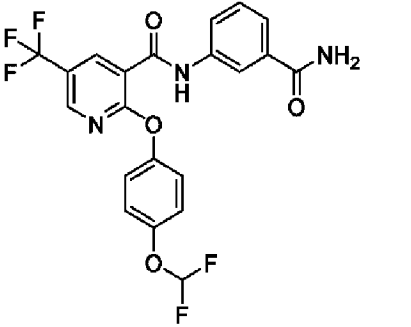
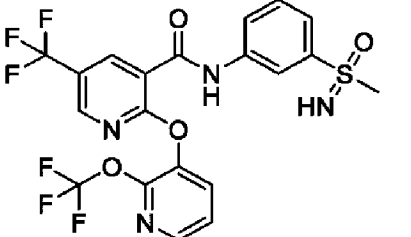
1619	5	 <p data-bbox="491 465 930 689">N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,70-8,65 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,19 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 3,80 (д, J=1,2 Гц, 3H). m/z 468,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,32 LC-MS способ 4
1620	3	 <p data-bbox="491 981 930 1294">2-(5-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,70-8,63 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,09-3,03 (м, 3H). m/z 491,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,96 LC-MS способ 4
1621	3	 <p data-bbox="491 1585 930 1872">2-(5-циано-4-метокси-2-метил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,67 (дд, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,11-3,02 (м, 3H), 2,18 (с, 3H). m/z 505,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,20 LC-MS способ 4

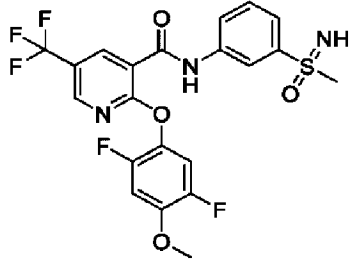
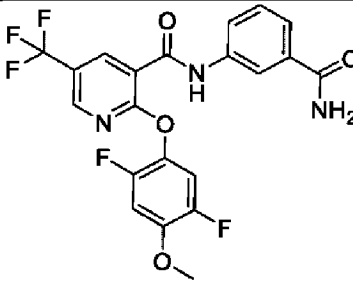
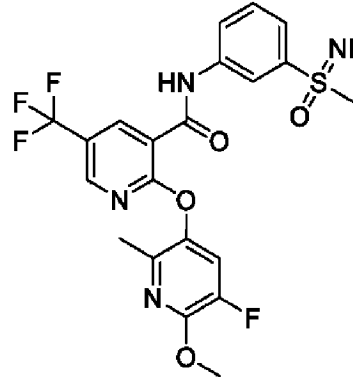
1622	3	 <p>6-метокси-5-[[3-[[3-(трифторметил)-2-пиридил]окси]пиридин-3-карбоксамид]]фенилкарбамоил]-5-(трифторметил)-2-пиридил]окси]пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,57-8,54 (м, 1H), 8,44 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,04 (ддд, $J=8,2, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=7,9, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,17 (с, 3H). m/z 510,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,33$ LC-MS способ 4
1623	3	 <p>2-[(5-циано-2-метокси-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,60-8,55 (м, 2H), 8,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,43 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (ддд, $J=8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=7,9, 1,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,17 (с, 3H). m/z 492,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,00$ LC-MS способ 4
1624	2	 <p>2-(1-метилиндол-4-ил)окси-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,56 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 7,99 (дт, $J=7,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,29 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,23-6,17 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,21 (с, 3H). m/z 489,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=4,35$ LC-MS способ 5

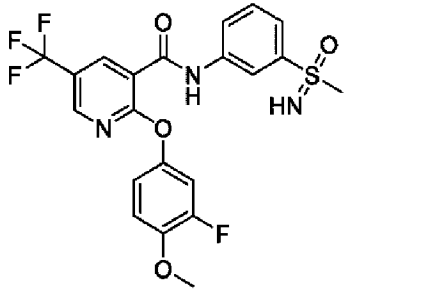
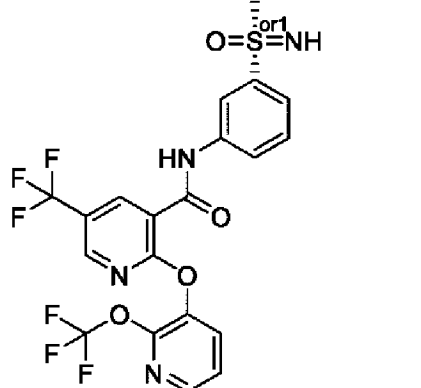
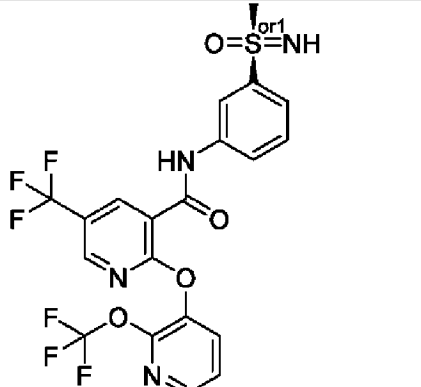
1625	2	 <p data-bbox="491 421 903 618">2-[(2-метил-5-хинолил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,62-8,56 (м, 1H), 8,43 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,00 (дт, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,66 (с, 3H). m/z 501,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,45 LC-MS способ 5
1626	2	 <p data-bbox="491 969 863 1167">2-хроман-8-илокси-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,08 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,78 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,88 (п, J=6,3 Гц, 2H). m/z 492,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,55 LC-MS способ 5
1627	2	 <p data-bbox="491 1630 863 1883">2-(2-циклопропил-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,72-8,66 (м, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,06 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=10,1, 3,0 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 1,94-1,82 (м, 1H), 0,86-0,74 (м, 2H), 0,70-0,57 (м, 2H). m/z 495,5 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,57 LC-MS способ 5

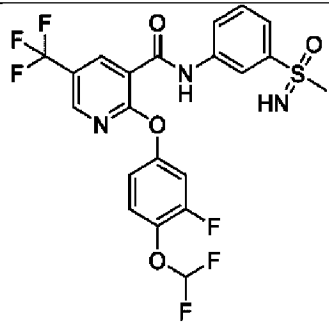
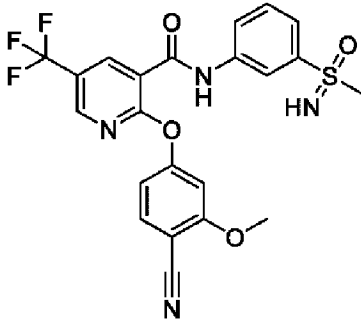
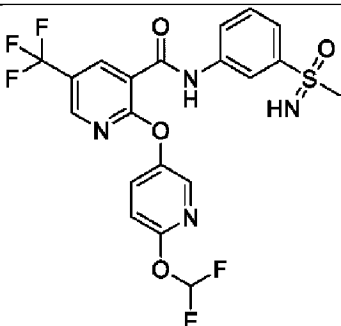
1628	2	 <p data-bbox="491 488 914 745">2-(4-трет-бутил-2-метил-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,69-8,60 (м, 1H), 8,57-8,49 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,29 (с, 9H). m/z 507,6 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=5,01 LC-MS способ 5
1629		 <p data-bbox="491 1041 914 1350">2-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,76-8,72 (м, 1H), 8,40-8,35 (м, 2H), 7,94 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,02 (д, J=2,7 Гц, 6H). m/z 458,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,46 LC-MS способ 5
1630	3	 <p data-bbox="491 1720 914 1977">2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,80 (д, J=0,9 Гц, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 501,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,06 LC-MS способ 5

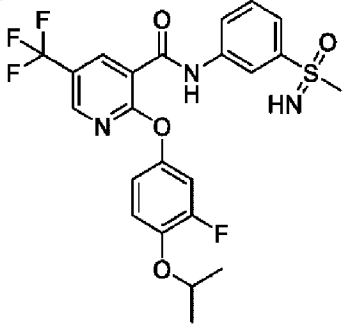
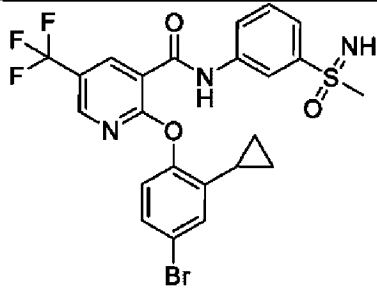
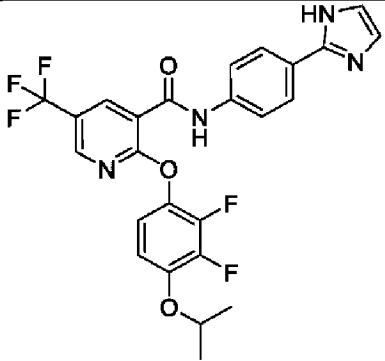
1631	3	 <p>2-[(3-циано-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,39-8,31 (м, 2H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,20 (с, 6H). m/z 465,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,16 LC-MS способ 4
1632	3	 <p>2-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)окси-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,73-8,66 (м, 1H), 8,39-8,31 (м, 2H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,27 (п, J=7,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,73-2,57 (м, 6H), 2,37-2,26 (м, 2H). m/z 490,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,67 LC-MS способ 6
1633	3	 <p>N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]окси]пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,78-8,71 (м, 1H), 8,40 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,58 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,58 (с, 6H). m/z 494,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,86 LC-MS способ 6

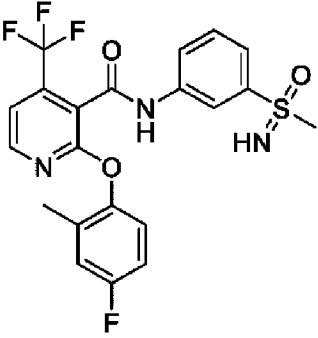
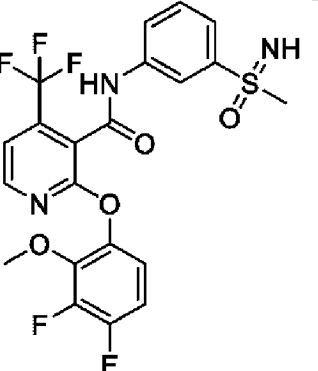
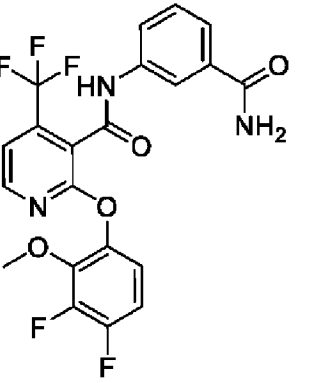
1634	5	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-5-(трифторметил)-2-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]окси]пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,57 (с, 1H), 8,80-8,72 (м, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,14 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 2,58 (с, 6H). m/z 458,2 [M-H] ⁻ , (ESI ⁻), RT=3,93 LC-MS способ 6
1635	5	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-[4-(дифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,48-7,03 (м, 7H). m/z 468,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,38 LC-MS способ 4
1636	3	 <p>N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-2-[[2-(трифторметокси)-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,75-8,69 (м, 1H), 8,66-8,60 (м, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 8,30 (дд, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,06 (с, 3H). m/z 521,1 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,13 LC-MS способ 4

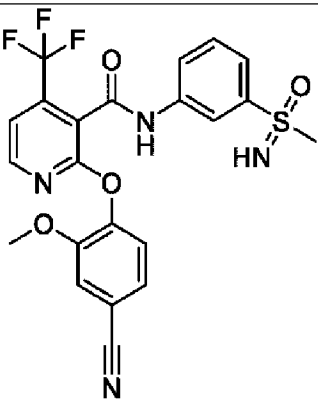
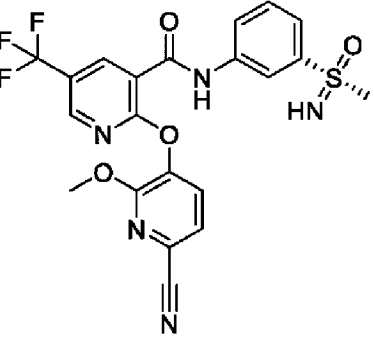
1637	3	 <p>2-(2,5-дифтор-4-метокси-фенокси)-N-[3-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид]</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,08-3,04 (м, 3H). m/z 502,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,19 LC-MS способ 4
1638	5	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(2,5-дифтор-4-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,57-8,53 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 1H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 3,88 (с, 3H). m/z 485,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI+), RT=3,33 LC-MS способ 6
1639	3	 <p>2-[(5-фтор-6-метокси-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,71-8,68 (м, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). m/z 499,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,44 LC-MS способ 6

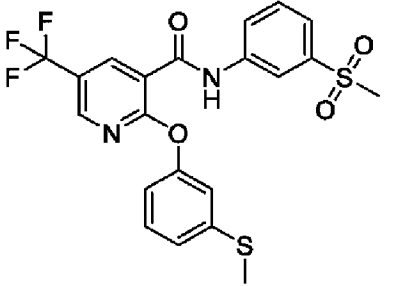
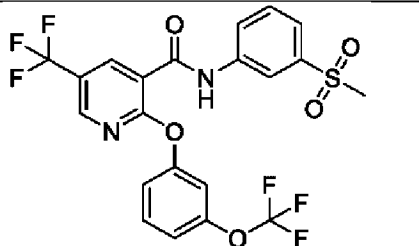
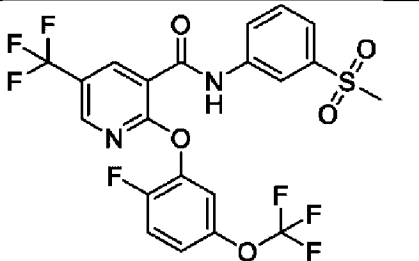
1640	3	 <p>2-(3-фтор-4-метокси- фенокси)-N-[3- (метилсульфонимидоил)фени л]-5-(трифторметил)пиридин- 3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,71-8,67 (м, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 484,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,20 LC-MS способ 6
1642	3	 <p>N-[3- (метилсульфонимидоил)фени л]-2-[[2-(трифторметокси)-3- пиридил]окси]-5- (трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,74-8,71 (м, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,30 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,07-3,05 (м, 3H). m/z 521,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,26
1643	3	 <p>N-[3- (метилсульфонимидоил)фени л]-2-[[2-(трифторметокси)-3- пиридил]окси]-5- (трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,74-8,71 (м, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,30 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,07-3,05 (м, 3H). m/z 521,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,03

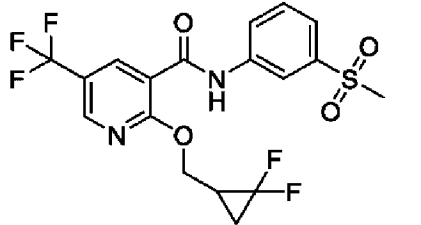
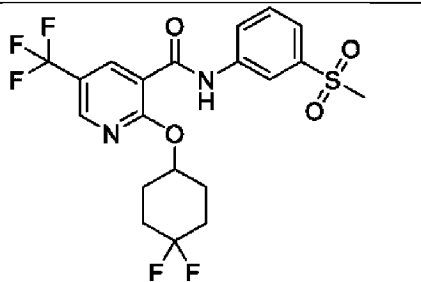
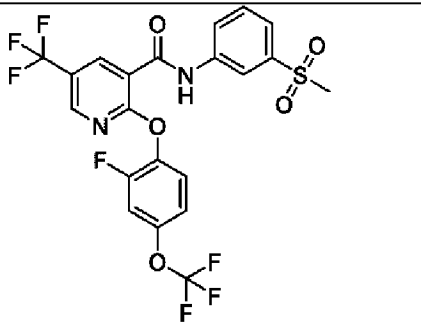
		<p>пиридил]окси]-5- (трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	
1644	3	 <p>2-[4-(дифторметокси)-3-фтор- фенокси]-N-[3- (метилсульфонимидаил)фени л]-5-(трифторметил)пиридин- 3-карбоксамид</p>	<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,73-8,71 (м, 1H), 8,57-8,55 (м, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,42-7,10 (м, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,07-3,05 (м, 3H). m/z 520,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,28 LC-MS способ 4</p>
1645	1	 <p>2-(4-циано-3-метокси- фенокси)-N-[3- (метилсульфонимидаил)фени л]-5-(трифторметил)пиридин- 3-карбоксамид</p>	<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,77-8,71 (м, 1H), 8,61-8,57 (м, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,02 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 491,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,89 LC- MS способ 4</p>
1646		 <p>2-[[6-(дифторметокси)-3- пиридил]окси]-N-[3- (метилсульфонимидаил)фени</p>	<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,73-8,69 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 8,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00- 7,92 (м, 2H), 7,71 (т, J=72,8 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,07 (с, 3H). m/z 501,3 [M-H]⁻, (ESI+), RT=3,12 LC-</p>

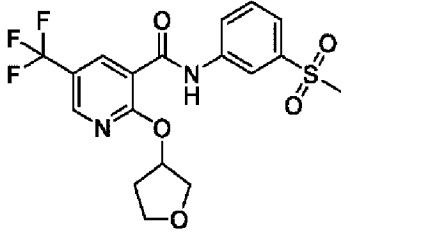
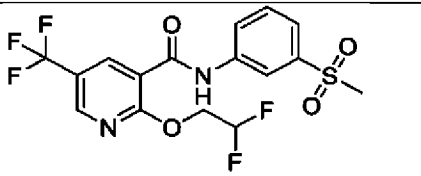
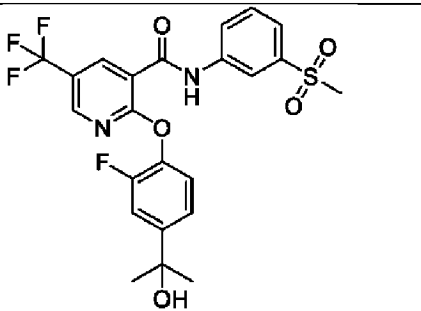
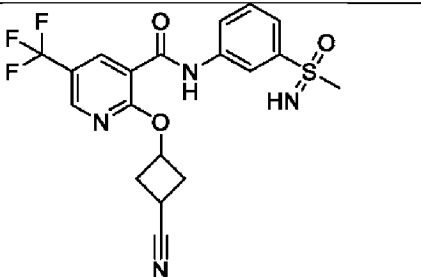
		л]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	MS способ 4
1647	 <p>2-(3-фтор-4-изопропокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,40-8,34 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 1H), 4,61 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 512,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,59 LC-MS способ 6	
1648	 <p>2-(4-бром-2-циклопропил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 1,93-1,82 (м, 1H), 0,82-0,74 (м, 2H), 0,71-0,62 (м, 2H). m/z 554,8, 556,7 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,82 LC-MS способ 6	
1649	 <p>2-(2,3-дифтор-4-изопропокси-фенокси)-N-[4-(1H-имидазол-5-ил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,75-8,69 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 4,70 (гепт, J=6,1 Гц, 1H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 519,1 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,81 LC-MS способ 6	

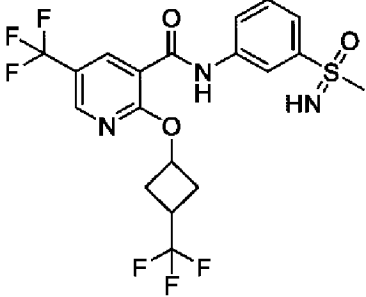
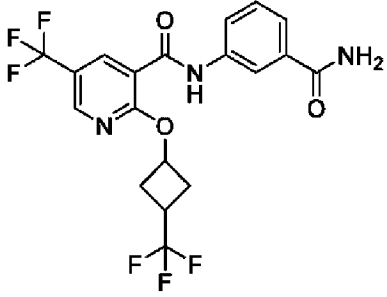
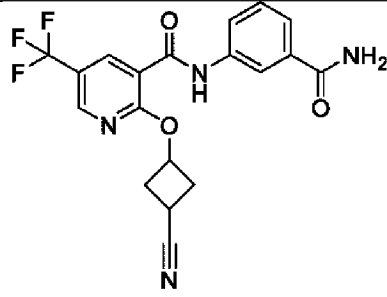
		2-ил)фенил]-5- (трифторметил)пиридин-3- карбоксамид	
1650		2-(4-фтор-2-метил-фенокси)- N-[3- (метилсульфонимидоил)фени л]-4-(трифторметил)пиридин- 3-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,23 (с, 1H), 8,46 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,20 (дт, J=9,9, 5,1 Гц, 2H), 7,10 (тд, J=8,5, 3,3 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). m/z 468,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,87 LC- MS способ 6
1651		2-(3,4-дифтор-2-метокси- фенокси)-N-[3- (метилсульфонимидоил)фени л]-4-(трифторметил)пиридин- 3-карбоксамид	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 8,34 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=7,8, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (кв, J=9,6 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=9,3, 5,2, 2,2 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,81 (д, J=0,9 Гц, 3H), 3,10- 3,06 (м, 3H). m/z 502,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,88 LC-MS способ 6
1652			^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,16 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,64 (дд, J=8,9, 6,7 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (кв, J=9,5 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=9,2, 5,1, 2,1 Гц, 1H), 3,83-3,79 (м, 3H).

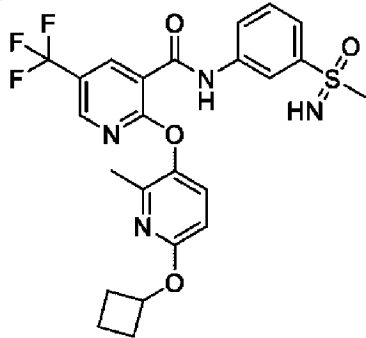
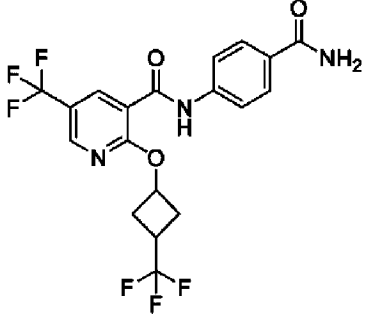
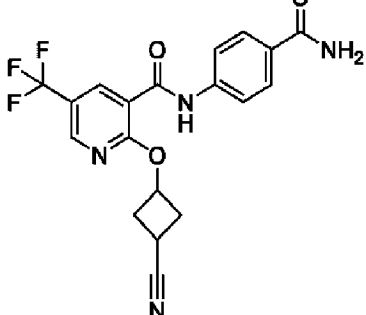
		N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	m/z 485,1 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,89 LC-MS способ 6
1653	 <p>2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,33 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,52 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,11-3,00 (м, 3H). m/z 491 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,56 LC-MS способ 6	
1655	 <p>(R)-2-((6-циано-2-метоксипиридин-3-ил)окси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,77-8,69 (м, 1H), 8,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,99 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,07 (с, 3H). m/z 492,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,01 LC-MS способ 4	

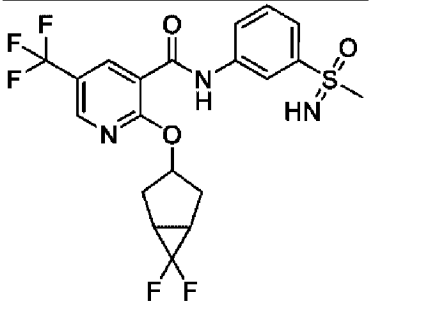
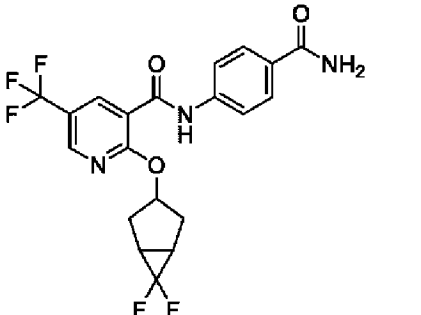
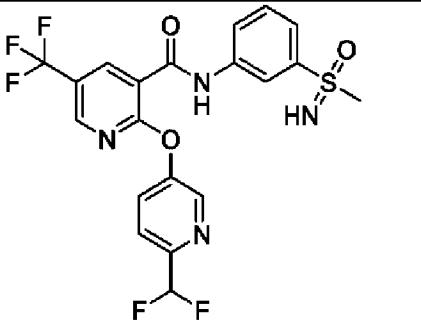
1656	2	 <p data-bbox="491 459 912 712">2-(3-метилсульфанилфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,56-8,51 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 4,05 (д, J=7,2 Гц, 0H), 3,22 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). m/z 483,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,52 LC-MS способ 5
1657	2	 <p data-bbox="491 1008 912 1261">N-(3-метилсульфонилфенил)-2-[3-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,75-8,71 (м, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 3,22 (с, 3H). m/z 521,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,67 LC-MS способ 5
1658	2	 <p data-bbox="491 1579 912 1832">2-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 3H), 7,59 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 3,22 (с, 3H). m/z 539,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,68 LC-MS способ 5

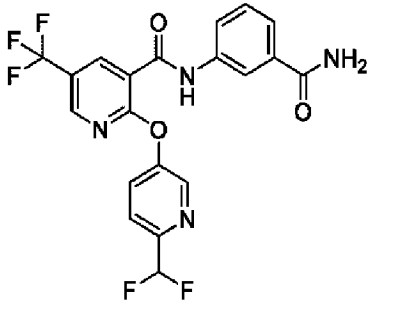
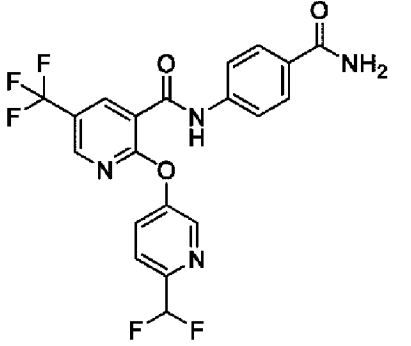
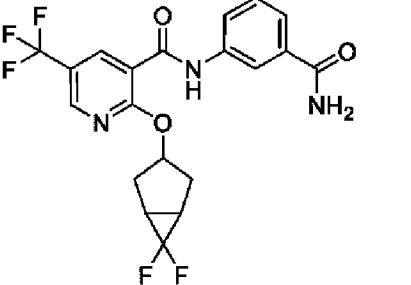
1659	2	 <p>2-[(2,2- дифторциклопропил)метокси]- -N-(3-метилсульфонилфенил)- 5-(трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,77 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,38- 8,36 (м, 1H), 7,93 (дт, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 4,64-4,57 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H). m/z 449,3 [M-H] ⁻ , (ESI ⁻), RT=3,79 LC-MS способ 7
1660	2	 <p>2-(4,4-дифторциклогексокси)- N-(3-метилсульфонилфенил)- 5-(трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,75 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,42-8,37 (м, 1H), 8,38- 8,33 (м, 1H), 7,90 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 5,45-5,37 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,06-1,91 (м, 8H). m/z 477,3 [M-H] ⁻ , (ESI ⁻), RT=3,92 LC-MS способ 7
1661	2	 <p>2-[2-фтор-4- (трифторметокси)фенокси]-N- (3-метилсульфонилфенил)-5- (трифторметил)пиридин-3- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,76-8,70 (м, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,74-7,59 (м, 4H), 7,41-7,32 (м, 1H), 3,22 (с, 3H). m/z 537,2 [M] ⁻ , (ESI ⁻), RT=4,12 LC-MS способ 7

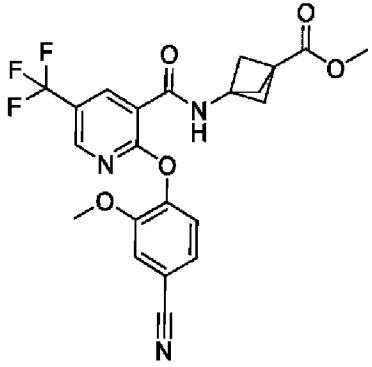
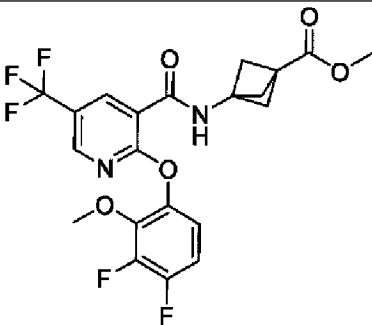
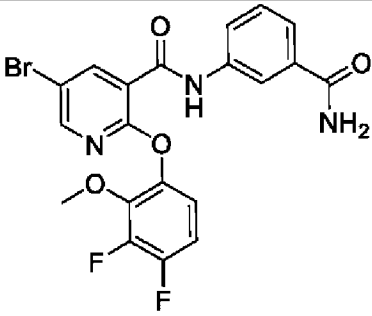
1662	2	 <p data-bbox="491 409 903 607">N-(3-метилсульфонилфенил)-2-тетрагидрофуран-3-илокси-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,78-8,73 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 2H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 5,72-5,66 (м, 1H), 3,95 (дд, J=10,5, 4,6 Гц, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H). m/z 429,2 [M] ⁻ , (ESI ⁻), RT=3,30 LC-MS способ 7
1663	2	 <p data-bbox="491 902 866 1099">2-(2,2-дифторэтокс)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,82-8,78 (м, 1H), 8,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 6,57-6,32 (м, 1H), 4,77 (тд, J=14,8, 3,5 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). m/z 423,2 [M] ⁻ , (ESI ⁻), RT=3,40 LC-MS способ 7
1664	2	 <p data-bbox="491 1478 866 1727">2-[2-фтор-4-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенокс]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,71-8,68 (м, 1H), 8,61-8,54 (м, 1H), 8,41-8,34 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 3,21 (с, 3H), 1,43 (с, 6H). m/z 535,1 [M+Na] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,32 LC-MS способ 4
1665	3		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,68 (д, J=10,5 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,47-5,39 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,16-

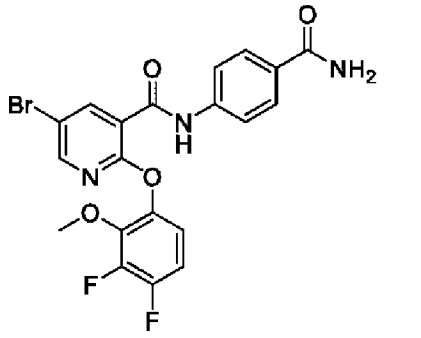
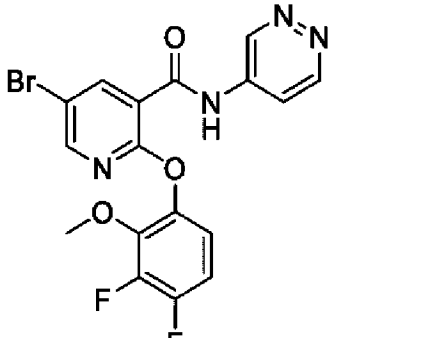
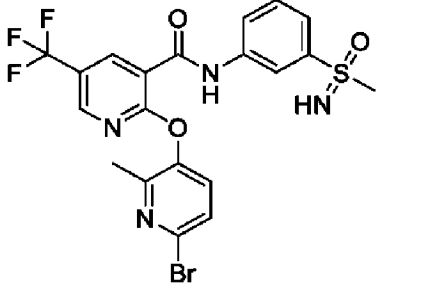
		2-(3-цианоциклобутокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	3,04 (м, 3H), 2,65 (м, 2H). m/z 439,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,74 LC-MS способ 4
1666	4	 <p>N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)циклобутокси]пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,52-8,43 (м, 2H), 7,98 (дд, J=19,1, 7,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,50-5,38 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,01-2,76 (м, 3H), 2,45-2,35 (м, 2H). m/z 482,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,38 и 3,50 LC-MS способ 4. Данные подтверждают продукт, полученный в виде смеси диастереомеров.
1667	4	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)циклобутокси]пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,51 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,44 (п, J=7,1 Гц, 1H), 2,99-2,75 (м, 3H), 2,43 (м, 2H). m/z 465,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,54 и 3,69 LC-MS способ 6. Данные подтверждают продукт, полученный в виде смеси диастереомеров.
1668	4	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(3-цианоциклобутокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,21 (т, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,69 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 5,47-5,36 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 3H), 2,67 (м, 1H). m/z 405,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,83 и 2,87 LC-MS способ 4. Данные подтверждают продукт,

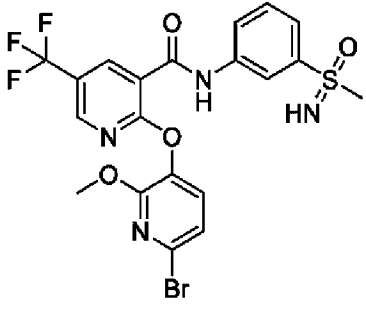
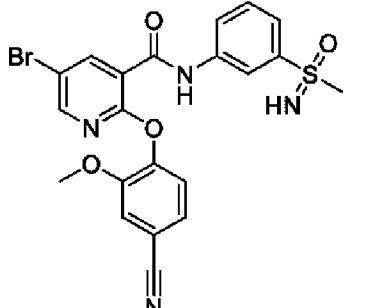
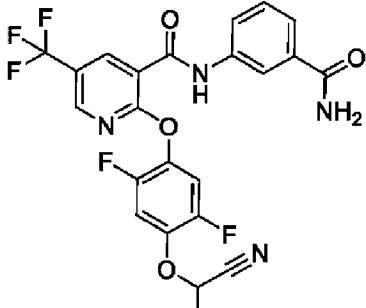
		(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	полученный в виде смеси диастереомеров.
1669	3	 <p>2-[[6-(циклобутокси)-2-метил-3-пиридил]окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58-8,52 (м, 2H), 8,46 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,13 (п, J=7,3 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,87 (м, 1H), 1,73 (м, 1H). m/z 521,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,62 LC-MS способ 4
1670	5	 <p>N-(4-карбамоилфенил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)циклобутокси]пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,83 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,45 (п, J=7,2 Гц, 1H), 3,00-2,75 (м, 3H), 2,42 (м, 2H). m/z 448,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,46 и 3,60 LC-MS способ 4. Данные подтверждают продукт, полученный в виде смеси диастереомеров.
1671	5	 <p>N-(4-карбамоилфенил)-2-(3-цианоциклобутокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,64 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,88-7,81 (м, 2H), 5,46-5,38 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 3H), 2,72-2,62 (м, 2H). m/z 405,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=2,84 и 2,88 LC-MS способ 4 Данные подтверждают продукт, полученный в виде смеси диастереомеров.

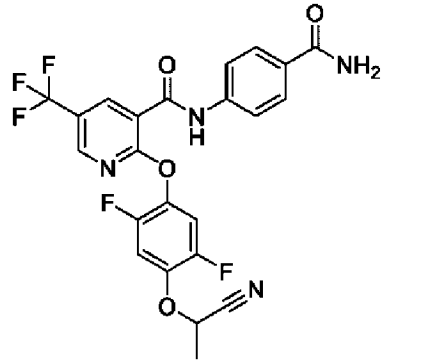
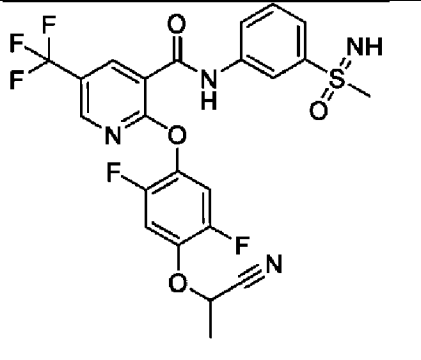
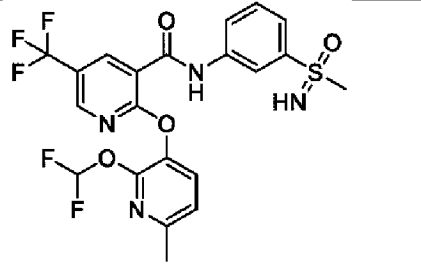
1672	1	 <p>2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69-8,63 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,49 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,97 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,23-2,14 (м, 4H). m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,44 LC-MS способ 6
1673	5	 <p>N-(4-карбамоилфенил)-2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,83 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,98 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,21 (м, 4H). m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,38 LC-MS способ 4
1674	3	 <p>2-[[6-(дифторметил)-3-пиридил]окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,68-8,55 (м, 3H), 8,47 (м, 1H), 8,04 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H). m/z 487,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,83 LC-MS способ 4

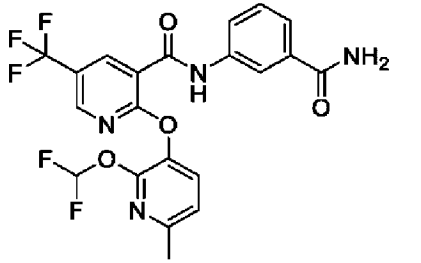
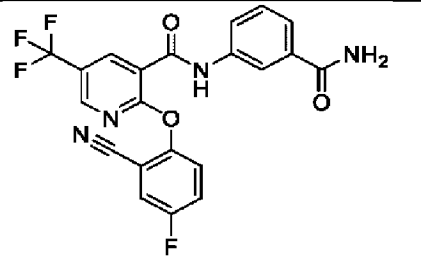
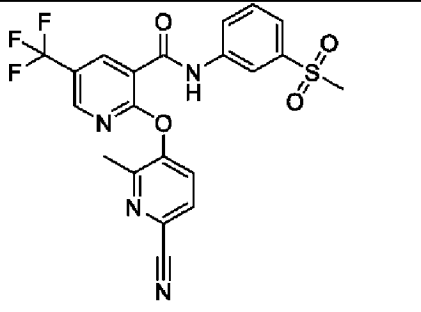
1675	4	 <p data-bbox="491 488 919 741">N-(3-карбамоилфенил)-2-[[6-(дифторметил)-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,63-8,55 (м, 2H), 8,20 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,79 (т, J=55,2 Гц, 1H). m/z 453,3 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,11 LC-MS способ 6
1676	5	 <p data-bbox="491 1131 919 1384">N-(4-карбамоилфенил)-2-[[6-(дифторметил)-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,69-8,54 (м, 3H), 7,95 (м, 3H), 7,85 (м, 3H), 6,79 (т, J=55,2 Гц, 1H). m/z 453,3 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,08 LC-MS способ 6
1677	4	 <p data-bbox="491 1720 919 1973">N-(3-карбамоилфенил)-2-[[6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,98 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,21 (м, 4H). m/z 459,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,52 LC-MS способ 6

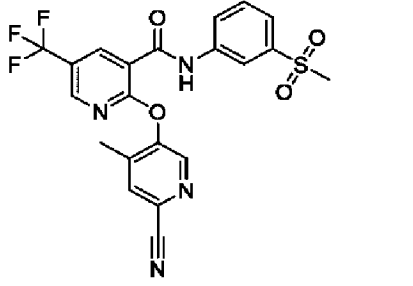
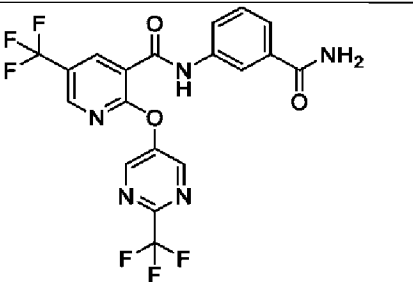
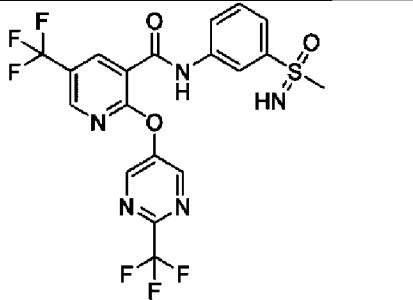
1678	10	 <p>метил-3-[[2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,47 (с, 6H). m/z 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,69 LC-MS способ 6
1679	10	 <p>метил-3-[[2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (дд, $J=2,4, 0,9$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 3,85 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,47 (с, 6H). m/z 473,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,98 LC-MS способ 6
1680	9	 <p>5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,48 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). m/z 478,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,36 LC-MS способ 4

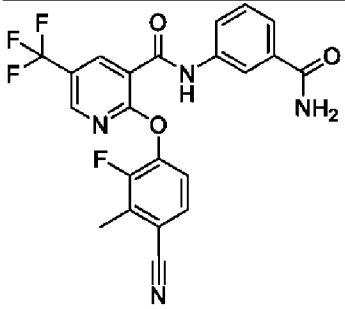
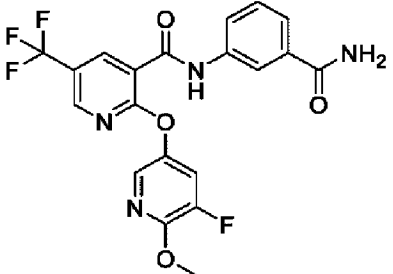
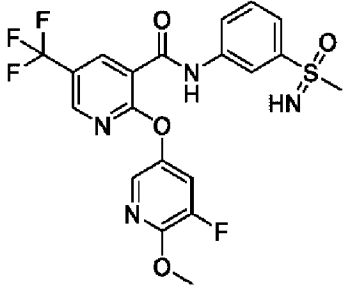
1681	8	 <p>5-бром-N-(4-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,84 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). m/z 478,2 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,36 LC-MS способ 6
1683	9	 <p>5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-феноксипиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,41 (дд, $J=2,7, 1,0$ Гц, 1H), 9,07 (дд, $J=6,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=6,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 2H), 3,83 (д, $J=1,7$ Гц, 3H). m/z 437,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,24 LC-MS способ 6
1684	3	 <p>2-[(6-бром-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,60-8,52 (м, 2H), 8,45 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). m/z 529,2 $[\text{M}]^+$, (ESI+), RT=3,24 LC-MS способ 6

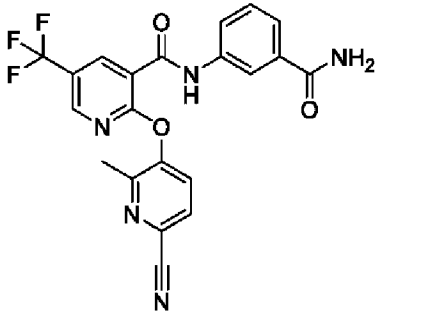
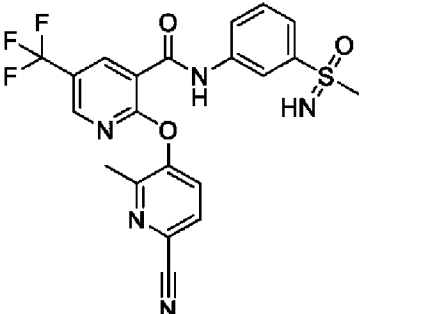
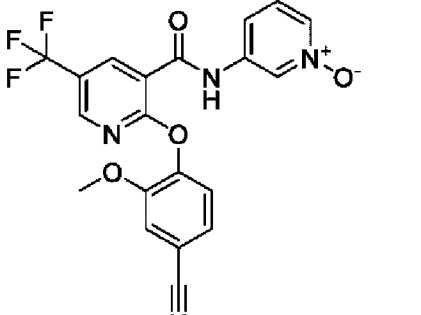
1685	3	 <p data-bbox="491 488 906 745">2-[(6-бром-2-метокси-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (с, 2H), 8,43 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,17 (с, 3H). m/z 545,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,57$ LC-MS способ 6
1686	6	 <p data-bbox="491 1104 906 1312">5-бром-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H), 8,41-8,34 (м, 3H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,66 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,05 (д, $J=1,1$ Гц, 3H). m/z 501,1, 503,1 $[\text{M}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,13$ LC-MS способ 4
1687	4	 <p data-bbox="491 1686 906 1944">N-(3-карбамоилфенил)-2-[4-(1-цианоэтоксидифторфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,75 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,58 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,18 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,69-7,60 (м, 3H), 7,46 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,54 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,74 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). m/z 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,32$ LC-MS способ 4

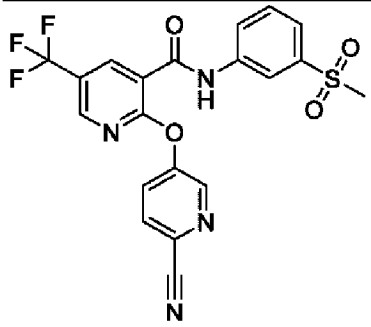
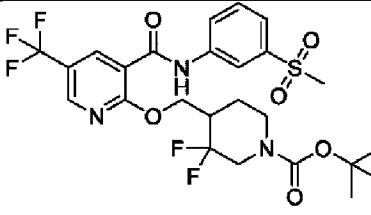
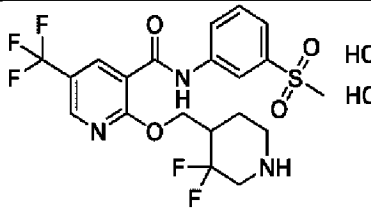
1688	5	 <p data-bbox="491 539 890 797">N-(4-карбамоилфенил)-2-[4-(1-цианоэтоксидифторфеноксидифтор)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,74 (дд, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94-7,86 (м, 3H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 5,54 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H). m/z 507,1 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,36 LC-MS способ 4
1689	3	 <p data-bbox="491 1178 906 1435">2-[4-(1-цианоэтоксидифторфеноксидифтор)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 4H), 5,54 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,06 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H). m/z 541,1 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,31 LC-MS способ 4
1690	3	 <p data-bbox="491 1731 906 1989">2-[[2-(дифторметоксидифтор)-6-метил-3-пиридил]окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,84-7,39 (м, 4H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H). m/z 517,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,26 LC-MS способ 4

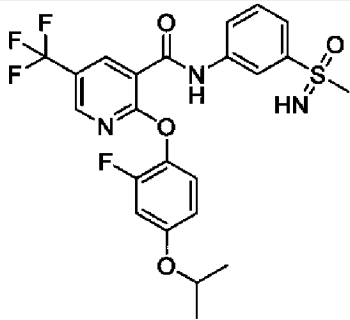
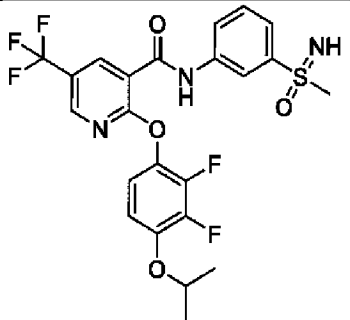
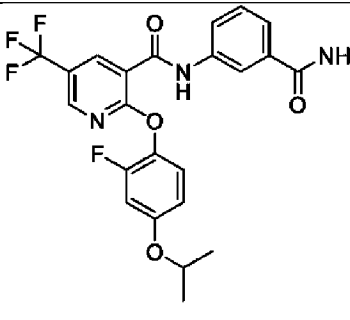
1691	4	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-[[2-(дифторметокси)-6-метил-3-пиридил]окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,57 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,20 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,86-7,42 (м, 4H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H). m/z 483,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,33 LC-MS способ 4
1692	1	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-циано-4-фтор-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,63 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,19 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,1, 3,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,46 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H). m/z 445,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,00 LC-MS способ 4
1693	1	 <p>2-[(6-циано-2-метил-3-пиридил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,69-8,64 (м, 1H), 8,39 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,75-7,64 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). m/z 477,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,26 LC-MS способ 4

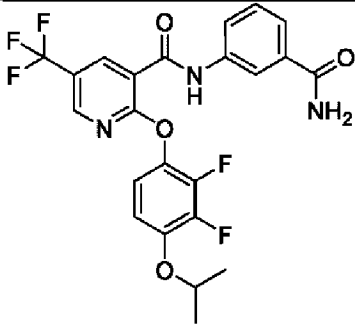
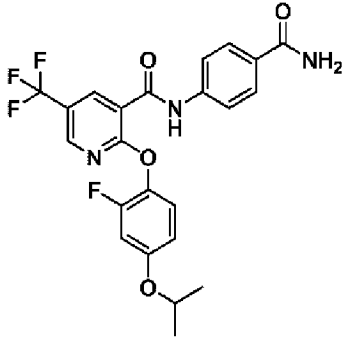
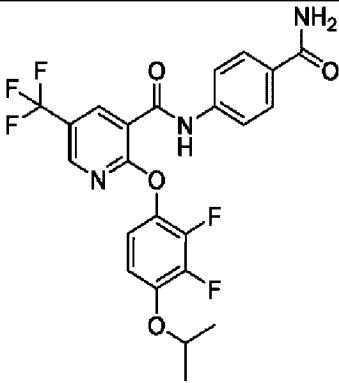
1694	1	 <p>2-[(6-циано-4-метил-3-пиридил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,71 (м, 2H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,75-7,64 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). m/z 477,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,26 LC-MS способ 4
1695	1	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]окси-пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,80 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 8,76 (м, 1H), 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95-7,90 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,46 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H). m/z 472,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,13 LC-MS способ 4
1696	1	 <p>N-[3-(метилсульфонимидаил)фенил]-5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]окси-пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,03 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 8,77 (м, 1H), 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,37 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,03-7,93 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (с, 3H). m/z 506,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,05 LC-MS способ 4

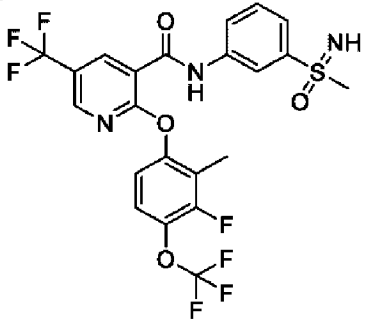
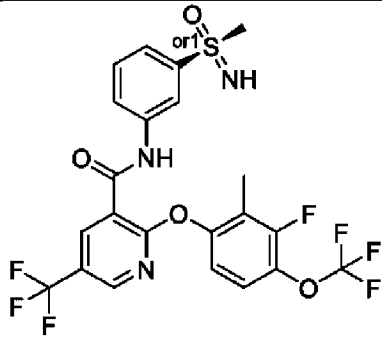
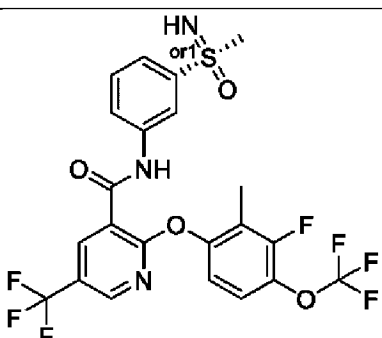
1697	1	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-циано-2-фтор-3-метилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,17 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 2,44 (д, J=2,1 Гц, 3H). m/z 459,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,19 LC-MS способ 4
1698	4	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-[(5-фтор-6-метокси-3-пиридил)окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,46 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 3,97 (с, 3H). m/z 451,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,09 LC-MS способ 4
1699	3	 <p>2-[(5-фтор-6-метокси-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,37 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,88 (дд, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z 485,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,00 LC-MS способ 4

1700	1	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-[(6-циано-2-метил-3-пиридил)окси]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,84 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,49 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H). m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,84 LC-MS способ 4
1701	1	 <p>2-[(6-циано-2-метил-3-пиридил)окси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62-8,55 (м, 2H), 8,45 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). m/z 476,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,76 LC-MS способ 4
1702	11	 <p>2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (м, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,58-7,41 (м, 4H), 3,80 (с, 3H). m/z 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,63 LC-MS способ 4

1703	 <p>2-[(6-циано-3-пиридил)окси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,60 (ушир.с, 1H), 8,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,17-7,83 (м, 6H), 7,72-7,65 (м, 2H), 3,18 (с, 3H). m/z 463,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,33 LC-MS способ 4
1704	 <p>трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[3-[(3-метилсульфонилфенил)карбамоил]-5-(трифторметил)-2-пиридил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 4,77 (дд, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=10,9, 7,3 Гц, 1H), 4,08 (ушир.с, 1H), 3,89 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,29-3,08 (м, 4H), 2,91 (ушир.с, 1H), 2,76-2,58 (м, 1H), 1,89 (дт, J=13,9, 3,6 Гц, 1H), 1,57-1,42 (м, 1H), 1,37 (с, 9H). m/z 616,0 [M+Na] ⁺ , (ESI+), RT=4,17 LC-MS способ 4
1705	 <p>2-[(3,3-дифтор-4-пиперидил)метокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид дигидрохлорид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,82 (с, 1H), 9,69 (ушир.с, 2H), 8,78 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 7,95 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 4,80 (дд, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=11,1, 7,3 Гц, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,52-3,38 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 4H), 3,00 (тд, J=12,5, 2,8 Гц, 1H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,82-1,69 (м,

			1H). m/z 494,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,93 LC-MS способ 4
1706	 <p>2-(2-фтор-4-изопропокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-6,92 (м, 2H), 4,55 (гепт, J=5,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 1,07 (д, J=5,9 Гц, 6H). m/z 512,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,44 LC-MS способ 4	
1707	 <p>2-(2,3-дифтор-4-изопропокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,69 (гепт, J=5,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 530,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,59 LC-MS способ 4	
1708	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-фтор-4-изопропокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,69-8,64 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,24 (тд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 4,55 (гепт, J=6,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 495,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI+), RT=3,61 LC-	

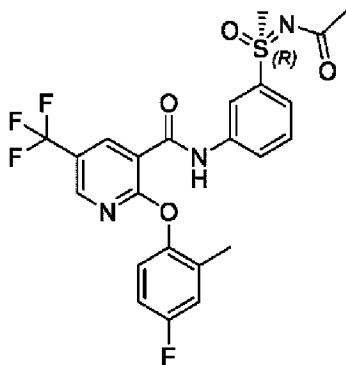
	карбоксамид	MS способ 6
1709	 <p>N-(3-карбамоилфенил)-2-(2,3-дифтор-4-изопропокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,79 (с, 1H), 8,73-8,69 (м, 1H), 8,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,69 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 513,3 [M+NH ₄] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,75 LC-MS способ 6
1710	 <p>N-(4-карбамоилфенил)-2-(2-фтор-4-изопропокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,78 (с, 1H), 8,70-8,65 (м, 1H), 8,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 3H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,24 (тд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 4,55 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 478,3 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,61 LC-MS способ 6
1711	 <p>N-(4-карбамоилфенил)-2-(2,3-дифтор-4-изопропокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,89 (с, 1H), 8,75-8,70 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 3H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 4,69 (гепт, J=6,0 Гц, 1H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H). m/z 496,3 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,75 LC-MS способ 6

		(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	
1712	 <p>2-[3-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-N-[3-(метилсульфонимидаил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,70 (дт, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,13-2,07 (м, 3H). m/z 552,1 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,73 LC-MS способ 4	
1714	 <p>2-[3-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-N-[3-(метилсульфонимидаил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,70 (ддд, J=7,8, 1,6, 1,1 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,1, 1,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 3H). m/z 552,2 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=6,98 Хиральная LC	
1715	 <p>2-[3-фтор-2-метил-4-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,1, 1,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,06	

	(трифторметокси)фенокси]-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	(с, 3H), 2,13-2,06 (м, 3H). m/z 552,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=5,61 Хиральная LC
--	---	--

Пример 88

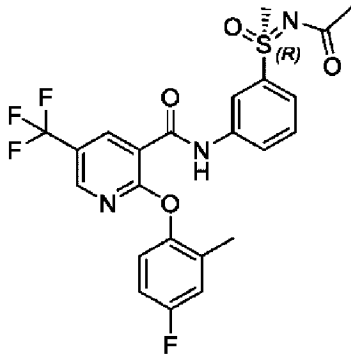
Соединение 1716: N-[3-(N-ацетил-S-метил-сульфонимидоил)фенил]-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



К раствору (R)-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,107 ммоль) в DCM (1,0697 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,017 мл, 0,214 ммоль) и уксусный ангидрид (0,012 мл, 0,128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота. Загружали картридж 10 г Sfar Duo в DCM (3x 0,5мл), затем элюировали 0-50%EtOAc/гептан. Соответствующие фракции концентрировали с получением N-[3-(N-ацетил-S-метил-сульфонимидоил)фенил]-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (45 мг, 0,0873 ммоль, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,67-8,63 (м, 1H), 8,57-8,53 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,96 (с, 3H). LC-MS способ 4: m/z 510,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,51.

Пример 89

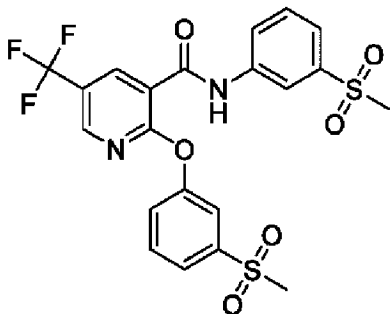
Соединение 1717: N-[3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил]-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



(R)-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,107 ммоль), диацетат меди(2+) (29 мг, 0,160 ммоль) и метилбороновую кислоту (13 мг, 0,214 ммоль), суспендировали в 1,4-диоксане-бездводный (0,8557 мл), перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 5 минут. Затем добавляли пиридин (0,017 мл, 0,214 ммоль), сосуд закупоривали и нагревали до 100°C в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли водой (~1,5 мл) и DCM (3 мл), энергично встряхивали, затем смесь фильтровали через PTFE фазовый сепаратор. Водный слой повторно экстрагировали DCM (2 мл) и разделяли слои. Объединенные органические фазы концентрировали под слабым потоком азота. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ получения 2) с получением N-[3-(N, S-диметилсульфонимидоил)фенил]-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид в виде белого порошка (43 мг, 51%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,66 (дд, J=2,5, 1,1 Гц, 1H), 8,57-8,53 (м, 1H), 8,30 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,26 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). LC-MS способ 6: m/z 482,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,62.

Пример 90

Соединение 1718: 2-(3-метилсульфонилфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид

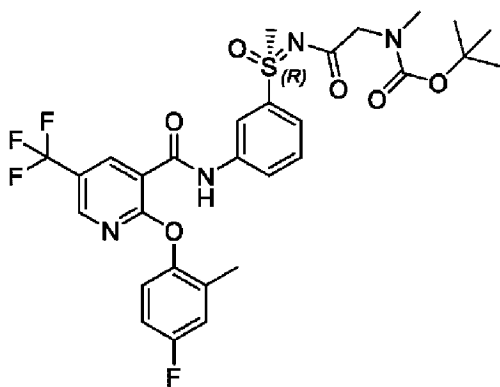


2-(3-метилсульфонилфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (48 мг, 0,0997 ммоль) растворяли в метаноле (1,0 мл) и обрабатывали калий;оксидогидросульфатом (33 мг, 0,219 ммоль) и полученная смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 24 часа добавляли еще калий;оксидогидросульфат (40мг, 0,267ммоль) и реакцию смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение еще 24 часов. Разбавление реакционной смеси DCM (25 мл) и NaHCO₃ (насыщ. водн. раствор 25 мл). Энергично перемешивали в течение 5 минут и фильтровали через фазовый сепаратор. Водную фазу повторно экстрагировали DCM (x1) и фильтровали. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до белого твердого вещества. Разделение на колонке с 0-100% EtOAc/гептан на картридже 10 г Sfar Duo давало 2-(3-метилсульфонилфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (33 мг, 0,0629 ммоль, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,74-8,71 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,76 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,22 (с, 3H). LC-MS способ 4: m/z 515,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,06.

Пример 91

Соединение 1719: *трет*-бутил-(R)-2-(((3-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат

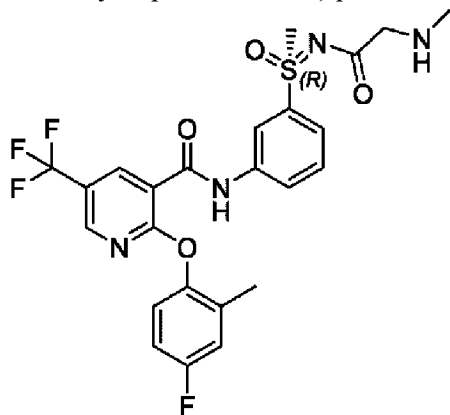


К N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицину (18 мг, 0,0941 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицину (18 мг, 0,0941 ммоль) добавляли DCM (0,4279 мл) при комнатной температуре и затем N-этил-N-(пропан-2-ил)пропан-2-амин (0,036 мл, 0,205 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут, затем добавляли (R)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид (100%, 40 мг, 0,0856 ммоль) в одной порции. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота. Загружали картридж 10 г Sfar Duo в DCM (3x 0,5мл), затем элюировали 0-50%EtOAc/гептан. Соответствующие фракции концентрировали с получением бесцветного стекловидного вещества (54мг, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,57-8,51 (м, 1H), 8,50-8,43 (м, 1H), 8,01-7,92 (м, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,97-3,77 (м, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,80-2,72 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,36 (с, 4H), 1,28 (с, 5H). LC-MS способ 6: m/z 639,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,15.

Пример 92

Соединение 1720: (R)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метил-N-

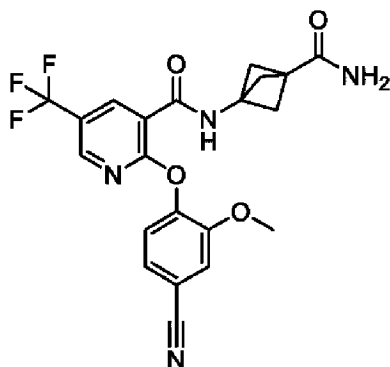
(метилглицил)сульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамид



К раствору *трет*-бутил-(R)-2-(((3-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (61 мг, 0,0955 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли фосфорную кислоту (85% масс.) в воде (85%, 0,044 мл, 0,382 ммоль) (добавлено 12 мкл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали энергично в течение 2-3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли NaOH (2н, 5 мл) и экстрагировали дважды DCM (2×5 мл). Каждый извлечение фильтровали через фазовый сепаратор с картриджем и концентрировали до коричневой смолы. Неочищенное вещество загружали на картридж 10 г Sfar Duo и элюировали 0-100% EtOAc/гептан, затем 0-50% MeOH/EtOAc, с получением (R)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метил-N-(метилглицил)сульфонимидоил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (93,5%) (36 мг, 0,0625 ммоль, 65% Выход) в виде бледно-коричневого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 8,70-8,65 (м, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,47-8,41 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,27 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 7,12 (тд, J=8,5, 3,3 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,20 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). LC-MS способ б: m/z 539,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,42.

Пример 93

Соединение 1721: N-(3-карбамоил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид

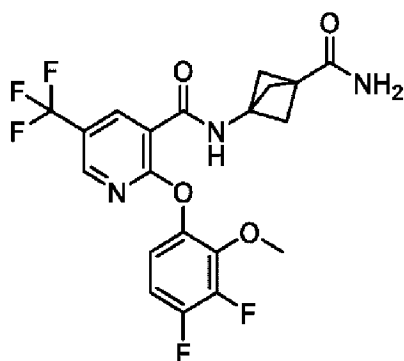


Метил-3-[[2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (34 мг, 0,0737 ммоль) растворяли в

IPA (0,257 мл) и разбавляли 14,5 М гидроксидом аммония (1,0 мл, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в сосуде под давлением в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция главным образом завершилась. Растворители удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) с получением N-(3-карбамоил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (13 мг, 0,0291 ммоль, 40% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 (с, 2H), 7,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,45 (с, 6H). LC-MS способ 6: m/z 447,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,96.

Пример 94

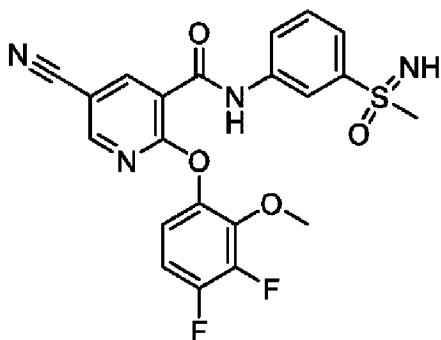
Соединение 1722: N-(3-карбамоил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



метил-3-[[2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (35 мг, 0,0741 ммоль) растворяли в IPA (0,2584 мл) и разбавляли 14,5 М гидроксидом аммония (0,50 мл, 7,3 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в сосуде под давлением в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал, что реакция главным образом завершилась. Очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) давала N-(3-карбамоил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (16 мг, 0,0350 ммоль, 47% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемое соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (м, 1H), 8,44 (м, 1H), 7,19-7,03 (м, 2H), 3,85 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,45 (с, 6H). LC-MS способ 6: m/z 458,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,23.

Пример 95

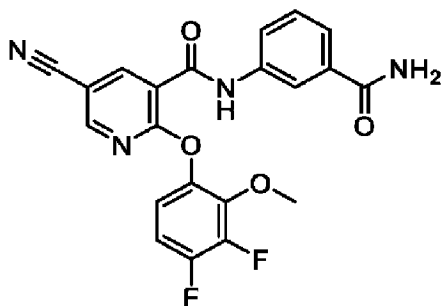
Соединение 1723: 5-циано-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид



Ацетат палладия (8,8 мг, 0,0390 ммоль) добавляли к перемешиваемому дегазированному раствору (LTGO 0001070) 5-бром-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (200 мг, 0,390 ммоль), калий гексакис(циано-каппаС)феррат(4-) гидрата (4:1:3) (82 мг, 0,195 ммоль), карбоната натрия (41 мг, 0,390 ммоль) и [2-(2-дифенилфосфанилфенокси)фенил]-дифенил-фосфана (42 мг, 0,0781 ммоль) в DMF (2 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) давала 5-циано-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (100,0%) (59 мг, 0,129 ммоль, 33% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализы ¹H и ¹⁹F ЯМР и LC-MS показали, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,64 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 3,85 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,17 (с, 3H). LC-MS способ 7: m/z 459,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,87.

Пример 96

Соединение 1724: N-(3-карбамоилфенил)-5-циано-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамида

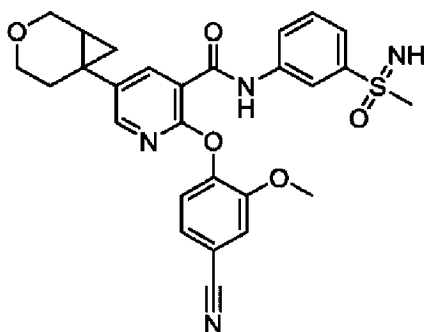


Ацетат палладия (4,7 мг, 0,0209 ммоль) добавляли к перемешиваемому дегазированному раствору 5-бром-N-(3-карбамоилфенил)-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,209 ммоль), калий гексакис(циано-каппаС)феррат(4-) гидрата (4:1:3) (44 мг, 0,105 ммоль), карбоната натрия (22 мг, 0,209 ммоль) и [2-(2-дифенилфосфанилфенокси)фенил]-дифенил-фосфана (23 мг, 0,0418 ммоль)

в DMF (1,5 мл) и воде (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 4 ч. Анализ LC-MS показал, что исходное вещество осталось, но профиль реакции стал более беспорядочным, поэтому реакция остановилась. Разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 2) давала 15 мг в виде белого твердого вещества. Анализ LC-MS показал, что это желаемое соединение, но не чистое (84% при 215 нм). Дальнейшая очистка препаративной ВЭЖХ (способ получения 1) давала 10,2 мг в виде белого твердого вещества. Анализ LC-MS показал только 82% при 215 нм. Дальнейшая очистка препаративной ВЭЖХ (колонок Waters Sunfire C18 (19 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 20 мл/мин при 5% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле в течение 1,9 мин, затем градиент 35-95% В в течение 16 мин, затем выдерживали в течение 2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson) давала N-(3-карбамоилфенил)-5-циано-2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (6,8 мг, 0,016 ммоль, 7,7% Выход) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (с, 1H), 8,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,49 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-6,94 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,93 (д, J=2,8 Гц, 3H). LC-MS способ 4: m/z 425,5 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,93.

Пример 97

Соединение 1725: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-3-карбоксамид

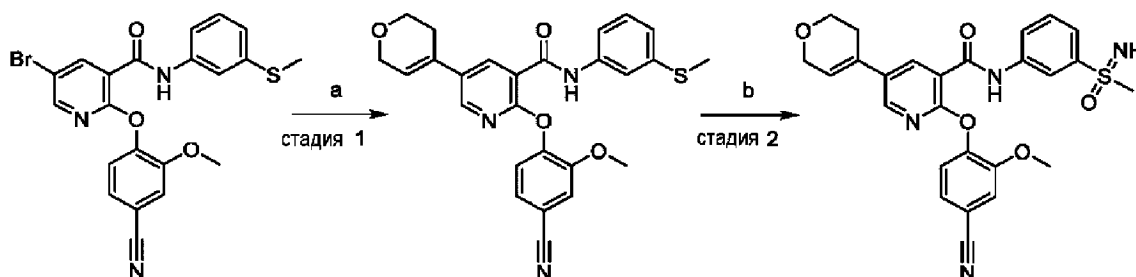


Смесь 5-бром-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 0,0798 ммоль), калий; трифтор(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)боргидрида (20 мг, 0,0957 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфан;дихлорпалладий;железо (5,9 мг, 7,98 мкмоль) и карбоната цезия (52 мг, 0,160 ммоль) суспендировали в толуоле (0,8 мл) и воде (0,2 мл), затем дегазировали в течение 5 минут. Смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал, что исходное вещество израсходовано. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл),

фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка препаративной ВЭЖХ (стандартный способ) давала 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (20 мг, 0,0386 ммоль, 48% Выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (м, 1H), 8,23 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,63 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 3H), 4,10 (дд, $J=11,4, 4,5$ Гц, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,58 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,12 (м, 1H), 1,00 (т, $J=5,4$ Гц, 1H). LC-MS способ 4: m/z 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,69$.

Пример 98

Соединение 1726: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид



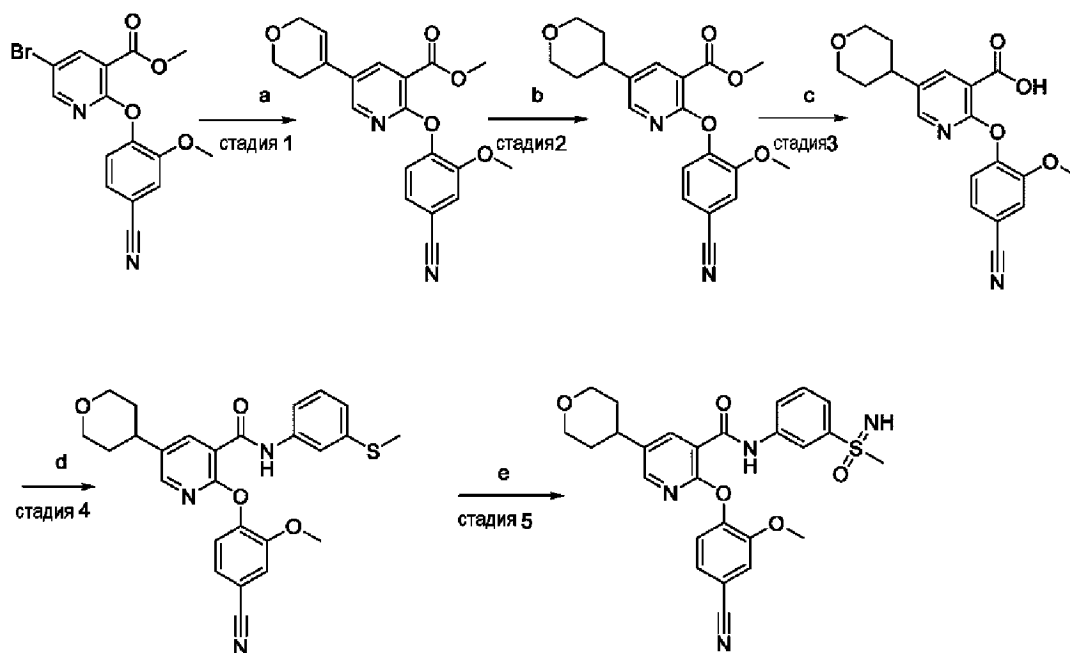
Реагенты и условия: а) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, Na_3PO_4 , диоксан, 80°C ; б) PIDA, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH

Стадия 1: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид: Смесь 5-бром-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,106 ммоль), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (5,1 мг, 0,0106 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пирана (25 мг, 0,117 ммоль) и трифосфата калия (68 мг, 0,319 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут, перед добавлением палладий(2+) диацетата (2,4 мг, 0,0106 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 8 ч в сосуде под давлением. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Разбавляли этилацетатом (8 мл) и промывали водой (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл). Органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка с помощью FCC (5 г, 0-30% EA в гептане) давала 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид (37,0%) (34 мг, 0,0266 ммоль, 25% Выход) не совсем белое твердое вещество, 34 мг. Анализ LC-MS показал, что это смесь приблизительно 5:4 гидродегалогенированного побочного продукта (1,06 мин) и желаемого продукта (1,11 мин). Используется без дополнительной очистки при окислении. LC-MS способ 2: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=1,11$.

Стадия 2: 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид: Фенил йодоний диацетат (PIDA) (29 мг, 0,0912 ммоль) и карбонат диаммония (8,6 мг, 0,0912 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридин-3-карбоксамид (40%, 36 мг, 0,0304 ммоль) в метаноле (0,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ получения 1) с получением 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридин-3-карбоксамид (100,0%) (8,0 мг, 0,0159 ммоль, 52% Выход) в виде белого твердого вещества после сушки вымораживанием. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,23 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,82 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,05 (д, J=1,0 Гц, 3H). LC-MS способ 6: m/z 505,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,11.

Пример 99

Соединение 1727: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран, Pd(OAc)₂, дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, Na₃PO₄, диоксан, 80°C; б) H₂, Pd (10%), EtOH; в) LiOH, вода, THF; д) 3-(метилсульфанил)анилин, EDC, пиридин; е) PIDA, (NH₄)₂CO₃, MeOH

Стадия 1: метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-карбоксилат: Смесь метил-5-бром-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)пиридин-3-карбоксилата (250 мг, 0,688 ммоль), дициклогексил-[2-(2,4,6-

триизопропилфенил]фенил]фосфана (33 мг, 0,0688 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пирана (217 мг, 1,03 ммоль) и трифосфата калия (438 мг, 2,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут, перед добавлением палладий(2+) диацетата (15 мг, 0,0688 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч в сосуде под давлением. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (8 мл) и насыщенным соевым раствором (8 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью FCC (5 г, 0-30% EA в гептане) давала метил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-карбоксилат (99,0%) (249 мг, 0,673 ммоль, 98% Выход) в виде бежевой пены. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,17 (м, 1H), 4,32 (кв, J=2,8 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,52-2,45 (м, 2H). LC-MS способ 2: m/z 367,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,86.

Стадия 2: метил-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-тетрагидропиран-4-илпиридин-3-карбоксилат: Три цикла вакуум/азот применяли к раствору метил-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-карбоксилата (100 мг, 0,273 ммоль) в этаноле (2 мл). Добавляли палладий (10%, 29 мг, 0,0273 ммоль) и применяли три цикла вакуум/водород. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Анализ LC-MS показал, что исходное вещество израсходовано. Фильтровали через целит и концентрировали с получением прозрачного масла. Очистка с помощью FCC (10 г, 0-100% EA в гептане) давала метил-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-тетрагидропиран-4-илпиридин-3-карбоксилат (87,0%) (28 мг, 0,0661 ммоль, 24% Выход) в виде белого полутвердого вещества. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 4H). LC-MS способ 2: m/z 369,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,83.

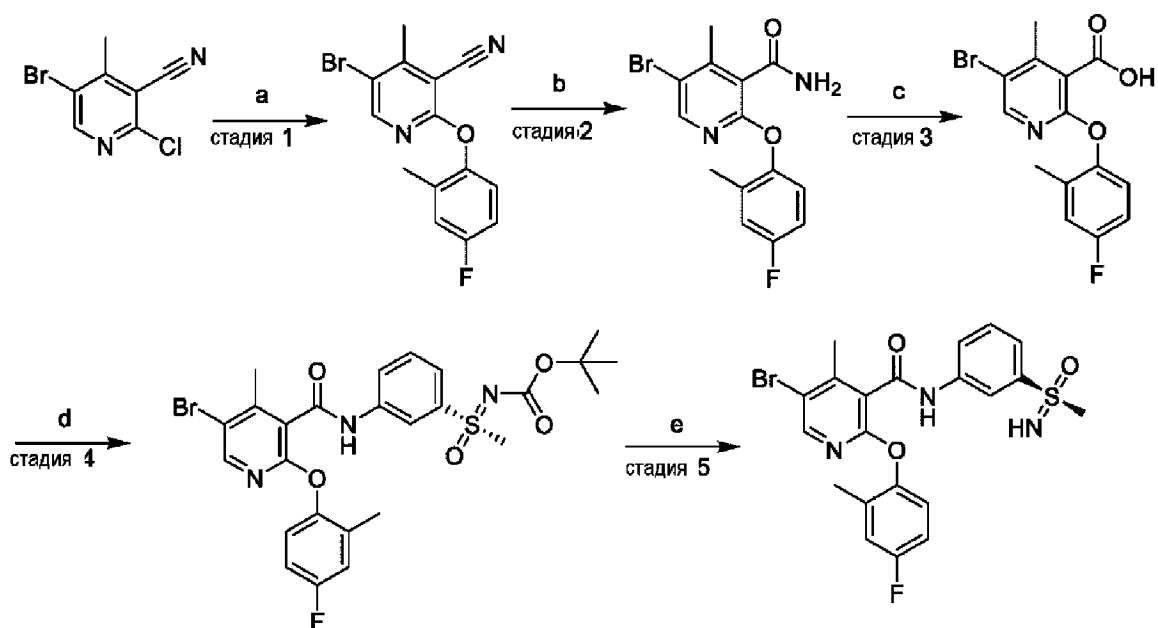
Стадия 3: 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-тетрагидропиран-4-илпиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксилата (28 мг, 0,0760 ммоль) в THF (0,2 мл) : воде (0,1 мл) добавляли гидроксид лития (4,2 мг, 0,167 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли водой (5 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоновой кислоты (90,0%) (25 мг, 0,0635 ммоль, 84% Выход) в виде прозрачного масла. Анализ ¹H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,46-7,32 (м, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,53 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 4H). LC-MS способ 2: m/z 355,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,69.

Стадия 4: 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-тетрагидропиран-4-илпиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-тетрагидропиран-4-илпиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,0705 ммоль) и 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорида (16 мг, 0,0847 ммоль) в пиридине-безводный (0,4 мл) добавляли 3-(метилсульфанил)анилин (12 мг, 0,0847 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали с помощью FCC (5 г, 0-60% EA в гептане) с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксамид (87,0%) (17 мг, 0,0311 ммоль, 44%) в виде не совсем белого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,92 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 7,41 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,60-3,49 (м, 2H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,89-1,79 (м, 4H). m/z 476,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,01.

Стадия 5: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксамид: Фенил йодоний диацетат (PIDA) (35 мг, 0,107 ммоль) и карбонат диаммония (10 мг, 0,107 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксамид (17 мг, 0,0357 ммоль) в метаноле (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Растворители удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (стандартный способ) с получением 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-5-тетрагидропиран-4-ил-пиридин-3-карбоксамид (98,0%) (10 мг, 0,0193 ммоль, 54% Выход) в виде белого твердого вещества после сушки вымораживанием. Анализ ^1H ЯМР и LC-MS показал, что это желаемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,73 (с, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 4H). LC-MS способ 4: m/z 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,53.

Пример 100

Соединение 1728: 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-4-метилпиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , DMF, 100° ; б) K_2CO_3 , H_2O_2 (50%, об./об.), DMSO; в) трет-бутил нитрит, АсОН, NaOH, $70^\circ C$; д) (S)-трет-бутил-N-[(3-аминофенил)-метил-оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат. HATU, DIEA, DMF; е) 2-пропанол, 4M HCl в диоксане, 1,4-диоксан

Стадия 1: 5-бром-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-пиридин-3-карбонитрил
5-бром-2-хлор-4-метил-пиридин-3-карбонитрил получали, как описано в WO2016021742A.

Смесь 4-фтор-2-метил-фенола (1,61 г, 12,8 ммоль), 5-бром-2-хлор-4-метил-пиридин-3-карбонитрила (1,98 г, 8,53 ммоль) и K_2CO_3 (2,36 г, 17,1 ммоль) в DMF-безводный (20 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вылили в ледяную воду и смесь экстрагировали EtOAc (25×3 мл). Объединенные слои сушили с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 20% EtOAc в гептане давала 5-бром-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-метил-пиридин-3-карбонитрил (100,0%) (1,00 г, 36%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,16-7,05 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). m/z: 321,0 (Изотопная картина Br) $[M+H]^+$, (ESI+), RT=4,21 LCMS способ 4.

Стадия 2: 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-карбоксамид

5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-карбонитрил (1,00 г, 3,11 ммоль) растворяли в DMSO (17,2 мл), затем добавляли калийоксикарбонилкалий (1,90 г, 13,7 ммоль). Реакционную смесь немного охлаждали на водяной бане. К реакционной смеси добавляли перекись водорода 50% масс. водн. (50%, 1,9 мл, 34,2 ммоль) по каплям течение 5 мин (слабая экзотерма), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и разбавленной HCl (1н) (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2×25 мл) и насыщенным солевым раствором (1×25 мл), сушили и фильтровали.

Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-пиридин-3-карбоксамид (99,0%) (950 мг, 2,77 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (с, 1H), 8,08-8,07 (м, 1H), 7,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z: 339,4 (Изотопная картина Br) [M+H] $^+$, (ESI+), RT=2,85 LCMS способ 4.

Стадия 3: 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-карбоновая кислота: К перемешиваемому раствору 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-карбоксамид (170 мг, 0,501 ммоль) в уксусной кислоте (1,5 мл), медленно добавляли трет-бутилнитрит (0,18 мл, 1,51 ммоль) в атмосфере N $_2$. Затем реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов мин при 70°C. После завершения, реакцию смесь выпаривали досуха и добавляли NaOH (2 M). Водную фазу промывали EtOAc (3×10 мл) и затем значение pH доводили до 1. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3×15 мл), органические слои собирали и сушили с получением 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-пиридин-3-карбоновой кислоты (89,0%) (154 мг, 0,403 ммоль, 80%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,17 (дд, J=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,05 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). m/z: 340,0 (Изотопная картина Br) [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,25 LCMS способ 4.

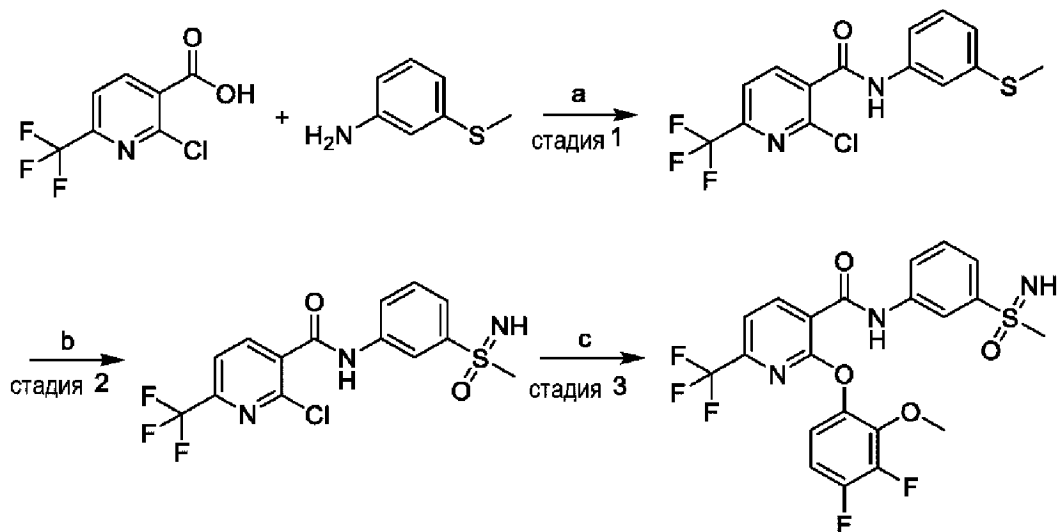
Стадия 4: трет-бутил-N-[(S)-{3-[5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамат; Смесь N-этил-N-(пропан-2-ил)пропан-2-амин (195 мкл, 1,12 ммоль), (S)-*трет*-бутил-N-[(3-аминофенил)-метилоксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (83 мг, 0,307 ммоль), 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (89%, 107 мг, 0,280 ммоль) в DMF-безводный (0,56 мл) перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли HATU (160 мг, 0,421 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 26 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали флэш-хроматографией. Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и концентрировали с получением *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (139 мг, 0,235 ммоль, 84% Выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,46-8,37 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,06 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,22 (с, 9H). m/z: 492,0 (Изотопная картина Br) [M-BOC+H] $^+$, (ESI+), RT=0,98 LCMS способ 2.

Стадия 5: 5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[(S)-имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил]фенил}-4-метилпиридин-3-карбоксамид. К раствору *трет*-бутил-N-[(S)-{3-[5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метилпиридин-3-амидо]фенил}(метил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]карбамата (115 мг, 0,194 ммоль) в 1,4-диоксане-безводный (1 мл) и 2-пропанола (1 мл) добавляли 4 M хлористый водород 4 м в диоксане (2,4 мл, 9,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом (20 мл) и значение pH доводили до ~9 с помощью

насыщ. NaHCO_3 . Экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией давала (100,0%) (31 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,06 (тд, $J=8,6, 3,0$ Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z : 492,0 (Изотопная картина Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,98$ LCMS способ 4.

Пример 101

Соединение 1729: 2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 3-(метилтио)анилин, NATU , DIPEA , DMF ; б) бис(ацетокси)иодбензол, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH ; с) 3,4-дифтор-2-метокси-фенол, K_2CO_3 , ацетонитрил, 70°C .

Стадия 1: 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид

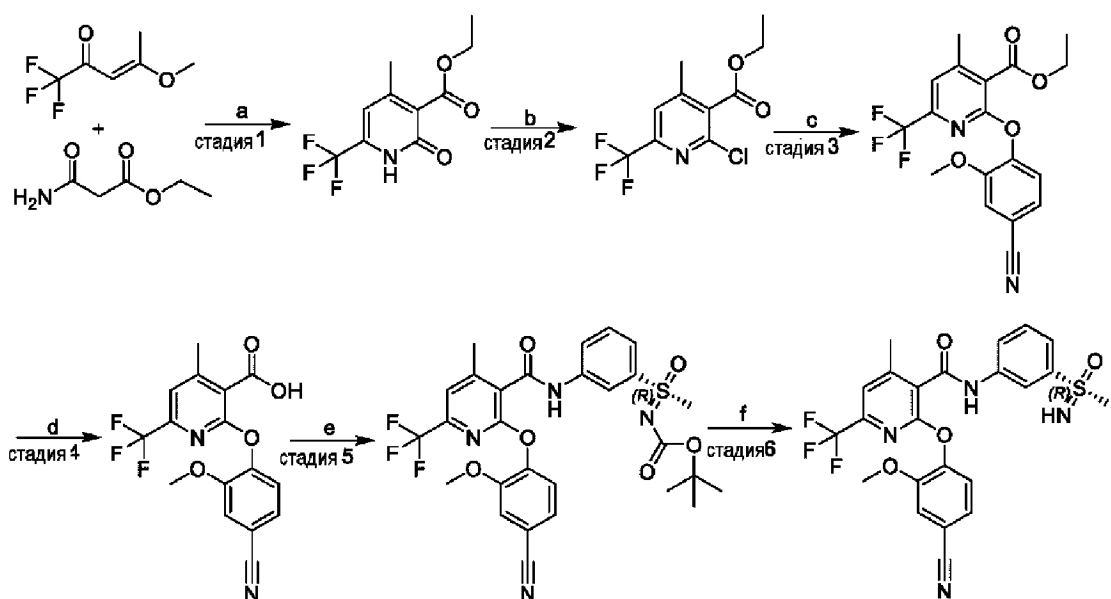
К смеси 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,33 ммоль), NATU (607 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (465 мкл, 2,66 ммоль) в DMF (3,6 мл) добавляли 3-(метилтио)анилин (197 мкл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали 5% водн. LiCl (2×10 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 737 мг, в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 25 г Sfar Duo, lambda-all collection) с использованием градиента EtOAc /гептан 0-100% с получением 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (97,0%) (277 мг, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,79 (ушир.с, 1H), 8,42 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=8,1, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ддд, $J=7,8, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

m/z : 347,0, 349,0 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=0,93$ LCMS способ 2.

Стадия 2: 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-хлор-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (97%, 277 мг, 0,775 ммоль) в метаноле (11 мл), добавляли бис(ацетокси)иодбензол (574 мг, 1,78 ммоль) и карбонат аммония (109 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM, загружали в сухом виде на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-20% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar Duo 10 г, lambda-all collection) с получением 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (95,0%) (272 мг, 88%) в виде бежевого порошка. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,34 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89 (ддд, $J=8,0, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,07 (с, 3H). m/z : 378,1, 380,0 $[M+H]^+$ (ESI+), $RT=0,68$ LCMS способ 2.

Стадия 3: 2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: Смесь 2-хлор-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,318 ммоль), 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (56 мг, 0,349 ммоль) и карбоната калия (66 мг, 0,476 ммоль) в ацетонитриле-безводный (2,4 мл) перемешивали при 60°C в течение 17 ч. Реакционной смеси давали остыть, разбавляли MeCN (2 мл), фильтровали через фазовый сепаратор и твердые вещества промывали MeCN (2×2 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 183 мг в виде желтой смолы. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ получения 1). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением 2-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (99,0%) (129 мг, 80%) в виде белого порошка. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,45-8,36 (м, 2H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (дт, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,81-3,73 (м, 3H), 3,06 (с, 3H). m/z : 502,0 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,40$ LCMS способ 4.

Соединение 1730: (R)-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)никотинамид



Реагенты и условия: а) NaOEt в EtOH, 85°C; б) POCl₃, Et³N.HCl, 105°C; в) 4-гидрокси-3-метоксибензонитрил, K₂CO₃, NMP, 100°C; д) LiOH, THF/H₂O; е) *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат, оксалилхлорид, DCM, DMF, DIEA; ф) 4М HCl в диоксане, 1,4-диоксан, 2-пропанол, комнатная температура.

Стадия 1: этил-4-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1H-пиридин-3-карбоксилат: К раствору этилмалонат моноамида (1,56 г, 11,9 ммоль) и (E)-1,1,1-трифтор-4-метоксипент-3-ен-2-один (2,00 г, 11,9 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли этюксид натрия в этаноле (21%, 23 мл, 61,8 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение 17 ч. Добавляли водный 2М HCl в реакционную смесь при комнатной температуре до pH 5 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1H-пиридин-3-карбоксилата (86,0%) (1,49 г, 5,14 ммоль, 43%) в виде коричневого свободнотекучего масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (ушир.с, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H). m/z: 250,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,75 LCMS способ 2

Стадия 2: этил-2-хлор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат: Смесь этил-4-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1H-пиридин-3-карбоксилата (86%, 750 мг, 2,59 ммоль), триметиламин гидрохлорида (1:1) (371 мг, 3,88 ммоль) и оксихлорида фосфора (6,0 мл, 64,2 ммоль) перемешивали при 105°C во флаконе снижения давления в течение 17 ч. Реакционной смеси давали остыть, затем обрабатывали повторно оксихлоридом фосфора (2,0 мл, 21,4 ммоль) и триметиламин гидрохлоридом (1:1) (124 мг, 1,29 ммоль). Нагревание до 105°C возобновляли в течение 18 ч. Реакционную смесь снова обрабатывали оксихлоридом фосфора (2,0 мл, 21,4 ммоль) и триметиламин гидрохлоридом (1:1) (124 мг, 1,29 ммоль) при комнатной температуре. Нагревание до 105°C возобновляли в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь добавляли по каплям к перемешиваемому раствору воды и насыщ. водн. Na₂CO₃ (1:1, 50 мл). Смесь

нейтрализовали осторожным добавлением твердого Na_2CO_3 перед экстрагированием продукта DCM (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-хлор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (87,0%) (425 мг, 1,38 ммоль, 53%) в виде темно-коричневого свободнотекучего масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 4,45 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). m/z : 268,0, 270,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,97 LCMS способ 2.

Стадия 3: этил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат: Смесь этил-2-хлор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (79%, 208 мг, 0,614 ммоль), 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила (137 мг, 0,921 ммоль) и карбоната калия (255 мг, 1,84 ммоль) в NMP-бесводный (2,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 22 ч в трубке высокого давления Ace. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, затем разбавляли DCM (15 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого свободнотекучего масла. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera, картридж 10 г Sfar Duo, lambda-all collection) с использованием градиента 0-25% EtOAc/гептан. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (35,0%) (571 мг, 0,525 ммоль, 86%) в виде желтого свободнотекучего масла. 65% NMP масс/масс ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71-7,67 (м, 2H), 7,50 (дд, $J=8,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,40 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). m/z : 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,01 LCMS способ 2

Стадия 4: 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота: К смеси этил-2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (42%, 571 мг, 0,631 ммоль) в THF (3 мл) - воде (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (45 мг, 1,89 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали повторно гидроксидом лития (45 мг, 1,89 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение 5 ч. Метанол (0,2 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение 17 ч. Реакционную смесь обрабатывали повторно гидроксидом лития (45 мг, 1,89 ммоль) и перемешивали в течение еще 22 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и значение pH доводили до 1 добавлением по каплям 2M HCl, затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением 256 мг, в виде бледно-желтой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (Biotage Isolera 4, 10 г Sfar Duo, lambda-all collect) с использованием градиента EtOAc/гептан 0-100% и промывали 0-60% MeOH/EtOAc. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циано-2-метокси-

фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (99,0%) (108 мг, 0,304 ммоль, 48%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). Acid proton not observed m/z: 353,1 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=0,81 LCMS способ 2.

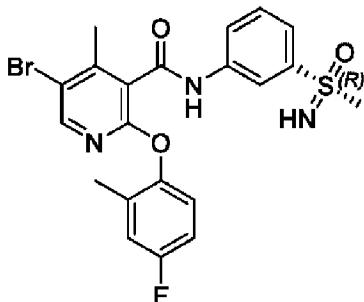
Стадия 5: *трет*-бутил-(R)-((3-(2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-6-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат

К перемешиваемому раствору 2-(4-циано-2-метокси-фенокси)-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (99%, 105 мг, 0,295 ммоль) в DCM-безводный (1,3 мл), добавляли безводный DMF (4,6 мкл, 0,0590 ммоль), затем оксалилхлорид (28 мкл, 0,325 ммоль) в атмосфере азота и при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин. Впоследствии добавляли *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат (86%, 111 мг, 0,354 ммоль) в DCM-безводный (0,5 мл), затем DIPEA (103 мкл, 0,590 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (2 мл) и смесь пропускали через фазовый сепаратор и промывали DCM (3×3 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением 227 мг в виде светло-желтой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле и промывали 0-20% MeOH в EtOAc (на колонке Biotage Sfar Duo 10 г) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(R)-((3-(2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-6-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (89,0%)(171 мг, 0,252 ммоль, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. m/z: 505,1 [M-BOC+H] $^+$, (ESI+), RT=0,94 LCMS способ 2

Стадия 6: (R)-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)никотинамид: К раствору *трет*-бутил-(R)-((3-(2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-6-(трифторметил)никотинамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (89%, 168 мг, 0,247 ммоль) в 1,4-диоксане-безводный (1,4 мл) и 2-пропанол (1,4 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,1 мл, 12,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, разбавляли EtOAc (20 мл) и подщелачивали до pH 9 насыщ. водн. NaHCO₃. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха в вакууме с получением 206 мг неочищенного продукта в виде бледно-желтого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью кислотной (0,1% муравьиная кислота) хроматографии с обращенной фазой (Sfar C18 6 г D Duo, 10-100% MeCN в воде). Чистые фракции продукта концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток лиофилизировали из MeCN-воды (1:1) с получением (R)-2-(4-циано-2-метоксифенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)никотинамида (97,0%) (88 мг, 0,169 ммоль, 68%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,40 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,1, 2,0, 1,0

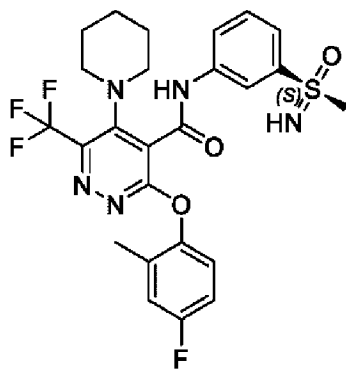
Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,71-7,67 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,09-3,04 (м, 3H), 2,48 (с, 3H). m/z: 505,1 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,89 LCMS способ 4.

Соединение 1731: (R)-5-бром-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамид.



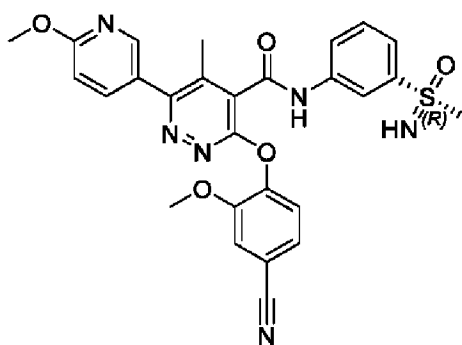
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1728 с использованием соответствующих исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 7,06 (тд, J=8,4, 3,1 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,07-3,04 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). m/z: 492,0-494,0 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,98 LCMS способ 4.

Соединение 1732: (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.



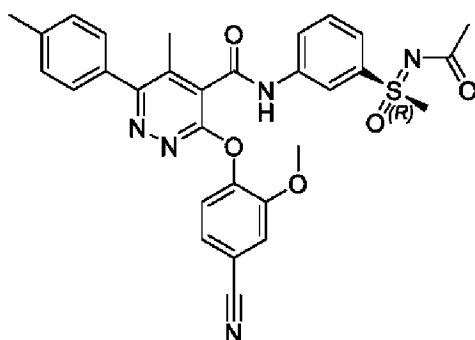
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1522, с использованием соответствующих исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,31 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,1, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,11 (тд, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 4,27 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 4H), 3,07 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,64-1,43 (м, 6H). m/z: 552,1 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=3,48 LCMS способ 4.

Соединение 1733: (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(6-метоксипиперидин-3-ил)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



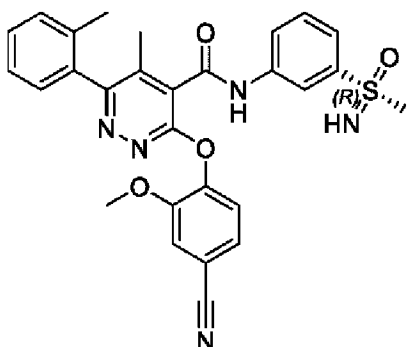
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1531 с использованием соответствующих исходных веществ. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,92 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,36 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,29 (м, 1H), 6,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,93-5,85 (м, 2H), 5,42 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 0,91 (с, 3H). m/z : 545,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,46 LCMS способ 4.

Соединение 1734: (R) N-[3-(N-ацетил-S-метил-сульфонимидоил)фенил]-3-(4-циано-2-метокси-фенокси)-5-метил-6-(п-толил)пиридазин-4-карбоксамид



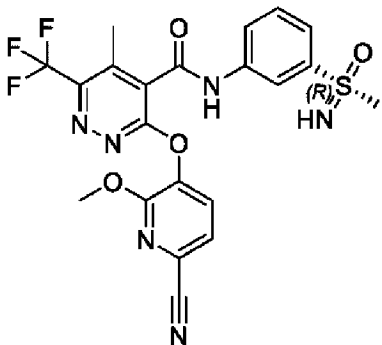
Указанное в заголовке соединение получали (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(п-толил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,38 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 7,95 (дт, $J=6,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 3H), 7,55 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). m/z : 570,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,14 LCMS способ 4.

Соединение 1735: (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(о-толил)пиридазин-4-карбоксамид.



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,66 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,49-7,31 (м, 5H), 7,24 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). m/z : 528,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,79$ LCMS способ 4

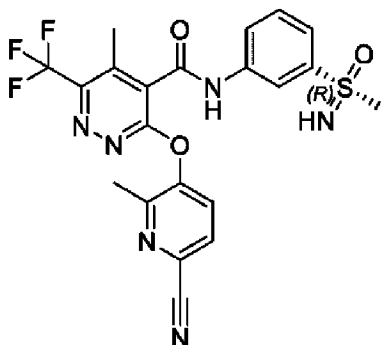
Соединение 1736: (R)-3-((6-циано-2-метоксипиридин-3-ил)окси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,84 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,08 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,54-2,52 (м, 3H).

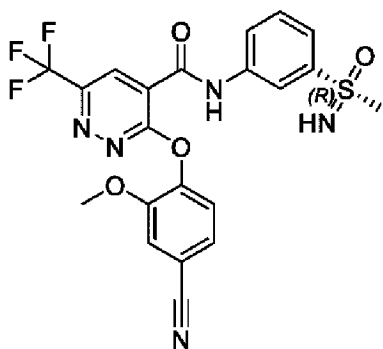
m/z : 507,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,95$ LCMS способ 4.

Соединение 1737: (R)-3-((6-циано-2-метилпиридин-3-ил)окси)-5-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



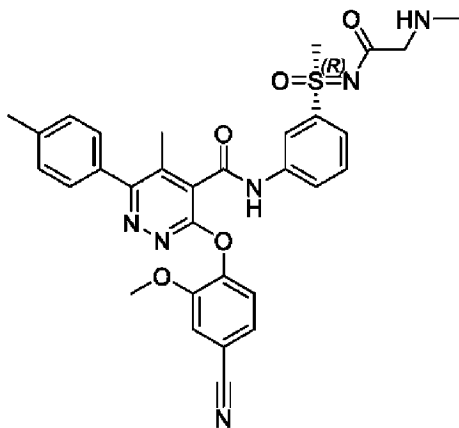
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,39 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,10-8,03 (м, 2H), 7,87 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,11-3,02 (м, 3H), 2,57-2,54 (м, 3H), 2,41 (с, 3H). m/z : 491,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,73$ LCMS способ 4.

Соединение 1738: (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,07 (с, 3H). m/z : 492,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,84$ LCMS способ 4.

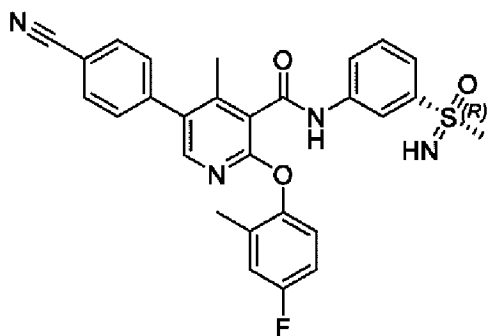
Соединение 1739: (R)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-5-метил-N-(3-(S-метил-N-(метилглицил)сульфонимидоил)фенил)-6-(п-толил)пиридазин-4-карбоксамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,93 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,80-7,60 (м, 3H), 7,54 (дд, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 3H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,18 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

m/z : 599,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,16$ LCMS способ 2.

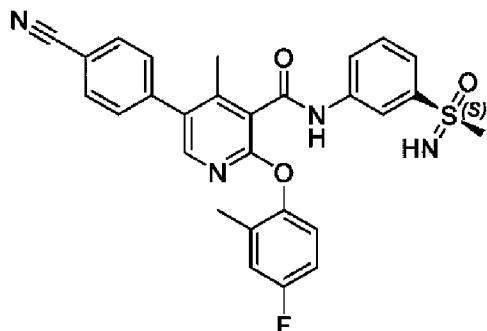
Соединение 1740: (R)-5-(4-цианофенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамид



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 8,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 3H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,08 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,23-4,21 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

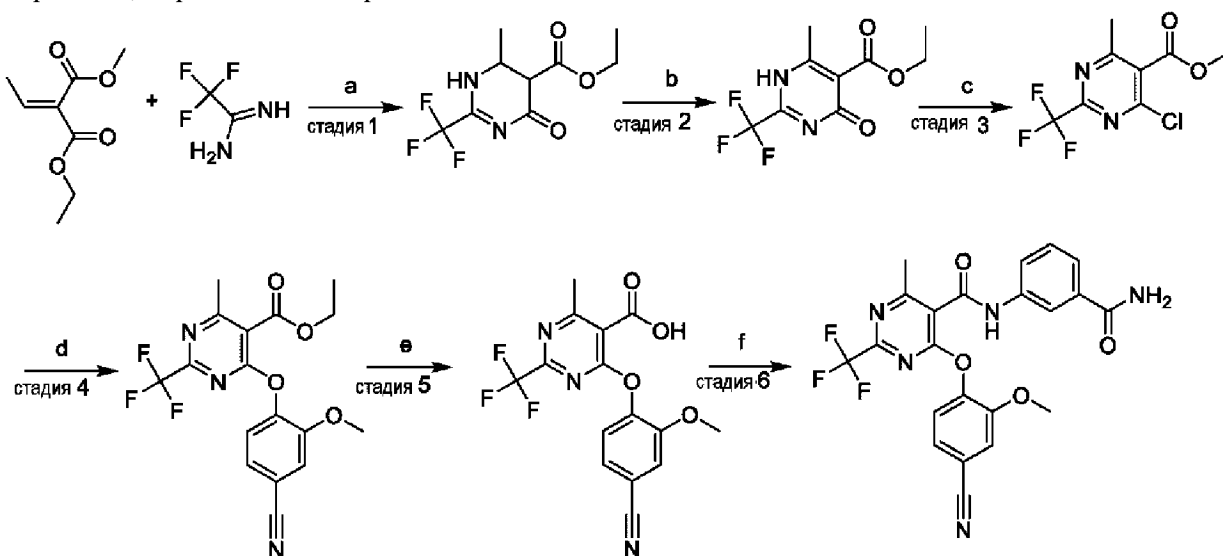
m/z : 515,2 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,06$ LCMS способ 4.

Соединение 1741: (S)-5-(4-цианофенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)никотинамид



1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 8,45 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 3H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,07 (тд, $J=8,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,23-4,21 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).
 m/z : 515,2 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=3,06$ LCMS способ 4.

Соединение 1742: N-(3-карбамоилфенил)-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид



Реагенты и условия: а) $EtOH$, $90^\circ C$; б) 1-бромпирролидин-2,5-дион, α,α,α -трифтортолуол, K_2CO_3 , $70^\circ C$; в) 2,2,2-трихлорацетонитрил, трифенилфосфин, толуол, $100^\circ C$; г) 4-гидрокси-3-метоксибензонитрил, K_2CO_3 , ацетонитрил, $60^\circ C$; д) $LiOH$, THF/H_2O ; е) 3-аминобензамид, $NATU$, $DIEA$, DMF .

Стадия 1: этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-1H-пиримидин-5-карбоксилат: 2,2,2-трифторэтанамид (0,40 мл, 4,46 ммоль) и диэтилэтилиденпропандиоат (0,90 мл, 4,91 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и нагревали при $90^\circ C$ в трубке под давлением в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в воде (10 мл). pH доводили до 4 с помощью 1M HCl , затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Очистка с помощью FCC ($EtOAc$ в DCM)

давала этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-1Н-пиримидин-5-карбоксилат (90,0%) (285 мг, 1,02 ммоль, 21% Выход) в виде желтого масла. Анализ ^1H - ЯМР и LCMS показал, что это желаемый продукт как смесь изомеров приб.8:1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (с, 1H), 4,36-4,14 (м, 3H), 3,28 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,39 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). m/z : 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,63 LCMS способ 2.

Стадия 2: этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-1Н-пиримидин-5-карбоксилат: Смесь этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-1Н-пиримидин-5-карбоксилата (1,33 г, 5,29 ммоль), 2,2'-(Е)-диазен-1,2-диилбис(2-метилпропаннитрил) (0,043 г, 0,264 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-диона (1,32 г, 7,41 ммоль) и K_2CO_3 (7,31 г, 52,9 ммоль) в α,α,α -трифтортолуоле (40 мл) в сосуде под давлением нагревали при 70°C в течение 1 ч. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь фильтровали через хлопковую вату, дополнительно элюируя MeCN , и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка с помощью FCC (25 г, 0-100% EA в DCM, затем 0-15% MeOH в EA) давала этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-1Н-пиримидин-5-карбоксилат (91,0%) (0,60 г, 2,19 ммоль, 41% Выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,49 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). m/z : 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,68 LCMS способ 2.

Стадия 3: этил-4-хлор-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат: К раствору этил-6-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-1Н-пиримидин-5-карбоксилата (412 мг, 1,65 ммоль) и трифенилфосфина (1296 мг, 4,94 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) добавляли 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,25 мл, 2,47 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 0,5 ч. Фильтровали и концентрировали с получением этил-4-хлор-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (11,0%)(2402 мг, 0,984 ммоль, 60% Выход) в виде коричневого масла. Использовали непосредственно на следующей стадии. m/z : 538,3 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,00 LCMS способ 2.

Стадия 4: этил-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат: К раствору этил-4-хлор-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (442 мг, 1,65 ммоль) и 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила (295 мг, 1,97 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли K_2CO_3 (455 мг, 3,29 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка с помощью FCC (25 г, 0-100% EA в гептане) давала этил-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат (84,0%) (323 мг, 0,712 ммоль, 43% Выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 4,49 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,42 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). m/z : 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,04 LCMS способ 2.

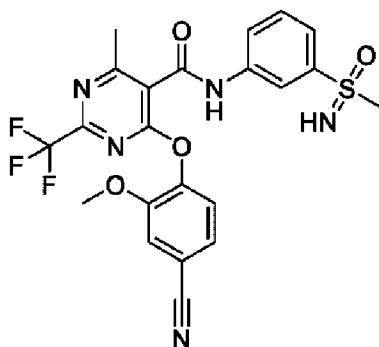
Стадия 5: 4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновая кислота: К раствору этил-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (323 мг, 0,847 ммоль) в THF (2,5 мл) : воде (0,5 мл), добавляли гидроксид лития (47 мг, 1,86 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в

течение 2 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (10 мл) и рН доводили до 1 добавлением по каплям 1М HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×8 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Очистка с помощью FCC (10 г, 0-20% MeOH в EA) давала

4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (323 мг, 0,847 ммоль) в виде бледно-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,79 (с, 3H). m/z: 354,2 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=0,76 LCMS способ 2

Стадия 6: N-(3-карбамоилфенил)-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид: N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (77 мг, 0,204 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (60 мг, 0,170 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,059 мл, 0,340 ммоль) в DMF-безводный (1,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, перед добавлением 3-аминобензамида (98%, 31 мг, 0,221 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LCMS показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и промывали водой (3×4 мл) и насыщенным солевым раствором (4 мл). Органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очистка способом получения 2 давала N-(3-карбамоилфенил)-4-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид (100,0%) (44 мг, 0,0933 ммоль, 55% Выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,69 (с, 3H). m/z: 472,5 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,94 LCMS способ 4.

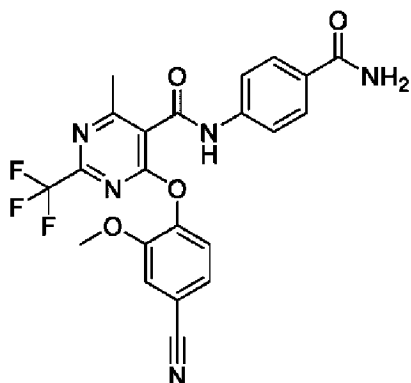
Соединение 1743: 4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием 4-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновой кислоты и соответствующего замещенного анилина. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,69 (с, 3H). m/z: 506,5 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,93 LCMS

способ 4.

Соединение 1744: N-(4-карбамоилфенил)-4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием 4-(4-циано-2-метокси-фенокси)-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновой кислоты и 4-аминобензамида с использованием условий сочетания, описанных выше. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 3H), 7,78-7,71 (м, 3H), 7,56 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,63 (с, 3H). m/z : 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,86 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Пример 102

Профилирование соединений на $\text{Na}_v1.8$ - клеточная линия $\text{Na}_v1.8$ человека - анализ SyncroPatch384PE

Соединения тестировали на рекомбинантных человеческих стабильно трансфицированных $\text{Na}_v1.8$ клетках НЕК, с использованием системы SyncroPatch384PE, автоматического пэтч-кламп устройства. Клетки культивировали при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ в среде DMEM, дополненной GlutaMAX I, NEAA 1%, FBS 10% и засеянной во флаконы T175. Клетки культивировали при 30°C за сутки до регистрации натриевых токов. В день регистрации клетки отделяли с помощью 0,05% трипсина-EDTA, ресуспендировали в бессывороточной среде DMEM и помещали в предварительно охлажденную камеру 6°C для клеток SyncroPatch384PE и встряхивали при 200 об/мин. Внутриклеточный раствор (IC), содержал в mM: 10, CsCl; 110, CsF; 20, EGTA; 10, HEPES. Внеклеточный раствор (EC) содержал в mM: 140, NaCl; 4, KCl; 5, глюкоза; 10, HEPES; 2, CaCl_2 ; 1, MgCl_2 . Промывочный раствор содержал в mM: 40, NMDG; 100, NaCl; 4, KCl; 10, глюкоза; 10, HEPES; 5, CaCl_2 ; 1, MgCl_2 .

Соединение тестировали в трех экземплярах в 0,1% DMSO и 0,03% плюроновой кислоте. Соединения разбавляли 1:3 в растворе EC для создания 10-точечной кривой концентрация-эффект, охватывающей диапазон конечной концентрации из 20-0,001 мкМ на аналитическом планшете. Каждый планшет содержал тетракаин и другое соединение в качестве положительного контроля. На одном планшете тестировали до 8 соединений. Тетракаин 250 мкМ и 0,1% DMSO использовали в качестве высокого и низкого контроля соответственно. Записи пэтч-клампов целых клеток проводили в соответствии со

стандартной процедурой Nanion для SyncroPatch384PE®. Клетки удерживали при потенциале удержания -120 мВ. Применяли стадию деполяризации до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P1), затем стадию гиперполяризации до -100 мВ в течение 100 мс. Перед переходом к -100 мВ в течение 20 мс применяли стадию инактивации при -40 мВ в течение 10 сек, затем стадию до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P2), а затем обратно до -100 мВ в течение 30 мс. Интервал развертки составлял 15 сек с частотой дискретизации 10 кГц. После установления конфигурации целых клеток в ЕС осуществляли две стадии промывки эталонным буфером для стабилизации базового уровня. Затем с помощью SynchronPatch в каждую лунку наносили соединения и ток регистрировали в течение пяти минут в ЕС с последующим применением тетракаина для достижения полной блокировки в конце эксперимента. Активность соединений оценивали по двум показаниям, блок в состоянии покоя (измерение P1) или блок в инактивированном состоянии (измерение P2) для получения значений IC50. Значения нормализовали до высокого (тетракаин) и низкого (DMSO) контролей. Значения IC50 перечислены в таблице 16 следующим образом: «А» представляет IC50 менее или равно 20 нМ, «В» представляет IC50 от более 20 нМ до менее или равно 40 нМ, «С» представляет IC50 от более 40 нМ до менее или равно 200 нМ, «D» представляет IC50 от более 200 нМ до менее или равно 500 нМ.

Таблица 16

Соединение	P1IC50	P2IC50	Соединение	P1IC50	P2IC50
1	A	A	2	A	A
4	A	A	14	D	D
20	A	B	21	B	C
22	B	C	23	A	B
24	B	C	25	A	A
30	C	C	31	C	B
1401	D	D	1402	B	B
1403	B	B	1404	C	C
1405	A	A	1406	C	C
1407	D	D	1408	C	C
1409	A	A	1412	A	A
1415	A	A	1416	C	C
1417	D	D	1418	A	A
1419	A	A	1420	D	D
1421	A	A	1422	A	A
1423	D	D	1424	A	A
1425	A	A	1426	A	A
1427	A	A	1428	C	C

1429	D	D	1431	D	D
1432	D	D	1433	C	C
1434	D	D	1435	D	D
1436	B	C	1437	C	C
1438	C	C	1439	C	C
1440	D	D	1441	D	D
1442	D	D	1443	D	D
1444	D	D	1445	D	D
1446	B	B	1447	B	B
1448	D	D	1449	D	D
1450	A	A	1451	D	D
1452	C	C	1453	A	A
1454	A	A	1455	D	D
1456	D	D	1457	D	D
1458	D	D	1459	A	A
1460	D	D	1461	D	C
1462	D	D	1463	A	A
1464	D	D	1465	A	A
1466	A	A	1467	A	A
1468	A	A	1469	A	A
1470	D	D	1471	A	A
1472	A	A	1473	A	A
1474	A	A	1475	A	A
1476	A	A	1477	A	A
1478	A	A	1479	A	A
1480	A	A	1481	A	A
1482	A	A	1484	D	D
1485	D	D	1486	A	A
1487	A	A	1488	A	A
1489	A	A	1490	A	A
1491	A	A	1492	A	A
1493	A	A	1494	A	B
1495	A	A	1496	A	A
1497	A	A	1498	C	C

1499	C	C	1500	C	C
1501	A	A	1502	A	A
1503	A	A	1504	A	A
1505	A	A	1506	A	A
1507	C	C	1508	C	C
1509	C	C	1510	A	A
1511	A	A	1512	A	A
1513	D	D	1514	C	C
1515	A	A	1516	D	D
1517	A	B	1518	A	A
1519	B	B	1520	D	D
1521	D	D	1522	D	D
1523	D	D	1524	D	D
1525	A	A	1526	A	A
1527	B	B	1528	C	C
1529	A	A	1530	C	C
1531	C	C	1532	C	C
1533	B	B	1534	B	B
1535	B	B	1536	C	C
1537	B	B	1538	C	C
1539	C	B	1540	C	C
1541	D	D	1542	D	D
1543	C	C	1544	C	B
1545	D	D	1546	C	C
1547	D	D	1548	B	B
1549	A	A	1550	A	A
1551	A	A	1552	A	A
1553	D	D	1554	D	D
1555	D	D	1556	C	C
1557	A	A	1558	A	A
1559	A	A	1560	A	A
1561	A	A	1562	A	A
1563	B	B	1564	B	C
1565	D	D	1566	D	D

1567	A	A	1568	B	B
1569	A	A	1570	B	A
1571	D	D	1572	C	C
1573	A	A	1574	A	A
1575	A	A	1576	C	C
1577	D	D	1578	D	D
1579	D	D	1581	D	D
1582	D	D	1583	B	B
1584	ND	ND	1585	D	D
1586	D	D	1587	C	C
1588	C	C	1589	C	C
1590	D	D	1591	D	D
1592	D	D	1593	A	A
1594	C	C	1595	B	A
1596	D	D	1597	D	D
1598	D	D	1599	D	D
1600	D	D	1601	D	D
1602	D	D	1603	A	A
1604	C	D	1605	D	D
1606	D	D	1607	nd	nd
1608	A	A	1609	C	C
1610	D	D	1611	D	D
1612	ND	ND	1613	ND	ND
1614	ND	ND	1615	A	A
1616	D	D	1617	B	B
1618	A	A	1619	A	A
1620	D	D	1621	D	D
1622	D	D	1623	D	D
1624	D	D	1625	D	D
1626	D	D	1627	ND	ND
1628	ND	ND	1629	C	C
1630	A	A	1631	D	D
1632	D	D	1633	C	D
1634	D	D	1635	C	C

1636	A	A	1637	D	D
1638	D	D	1639	D	D
1640	D	D	1642	A	A
1643	A	A	1644	A	A
1645	D	D	1646	C	C
1647	A	A	1648	A	A
1649	D	D	1650	C	C
1651	A	A	1652	B	B
1653	C	C	1655	A	A
1656	C	C	1657	D	D
1658	D	C	1659	C	C
1660	C	C	1661	A	A
1662	D	D	1663	D	D
1664	D	D	1665	D	D
1666	C	C	1667	D	D
1668	D	D	1669	C	C
1670	D	D	1671	D	D
1672	D	D	1673	D	D
1674	D	D	1675	D	D
1676	D	D	1677	D	D
1678	D	D	1679	D	D
1680	B	B	1681	A	A
1683	B	A	1684	A	A
1685	A	A	1686	A	A
1687	D	D	1688	D	D
1689	C	C	1690	A	A
1691	C	C	1692	C	C
1693	A	A	1694	D	D
1695	D	D	1696	D	D
1697	B	B	1698	D	D
1699	D	D	1700	D	D
1701	B	B	1702	C	C
1703	D	D	1704	ND	ND
1705	ND	ND	1706	D	D

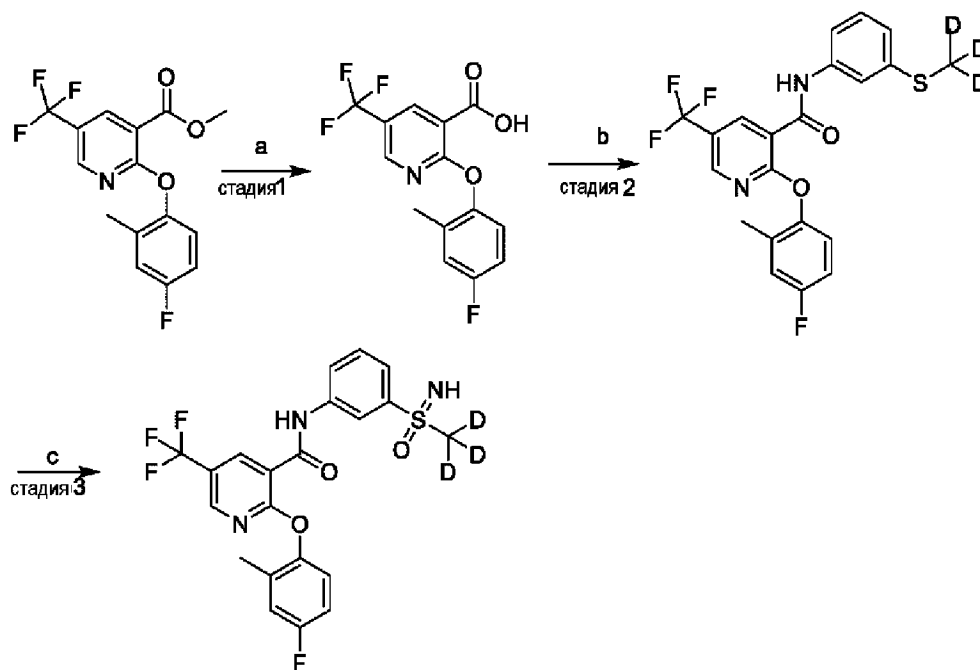
1707	A	A	1708	D	D
1709	A	B	1710	D	D
1711	B	B	1712	A	A
1714	A	A	1715	A	A
1716	A	A	1717	A	A
1718	D	D	1719	A	A
1720	A	A	1721	D	D
1722	D	D	1723	B	B
1724	C	C	1725	D	D
1726	D	D	1727	D	D
1728	A	A	1729	A	A
1730	A	A	1731	A	A
1732	D	D	1733	D	C
1742	C	B	1743	A	A
1744	C	C			

ND- Не определено

В. Примеры для второго набора соединений

Пример 103

Соединение 1: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино((²H₃)метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



Реагенты и условия: LiOH·H₂O, THF/H₂O, комнатная температура; б) 3-[(²H₃)метилсульфанил]анилин, NATU, DIEA, DMF; в) PIDA, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная

температура.

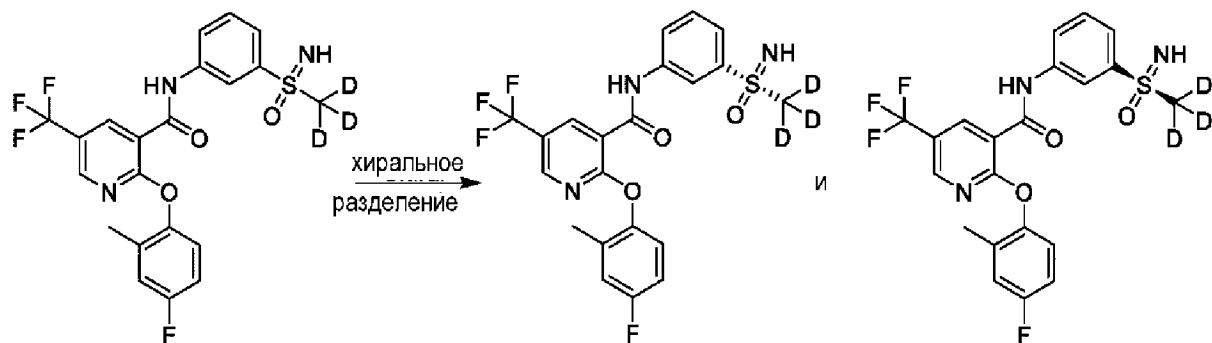
Стадия 1: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота: К раствору метил-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (8,80g, 26,1 ммоль) в THF: воде (33,4 мл; 5:1 об./об.) добавляли LiOH·H₂O (5,61 г, 134 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. В конце этого периода растворитель выпаривали, к остатку добавляли воду (20 мл) и подкисляли 1 н. HCl. Выделенное твердое вещество фильтровали и промывали водой (2×20 мл) с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (7,6 г, 90%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (дд, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,47 (дкв, J=2,7, 0,9 Гц, 1H), 7,03-6,84 (м, 3H), 2,09 (с, 3H).

Стадия 2: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[(²H₃)метилсульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К смеси 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (6,0 г, 19,0 ммоль), 3-[(²H₃)метилсульфанил]анилина (2,98 г, 20,9 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NATU (10,9 г, 28,6 ммоль), затем DIEA (7,38 г, 57,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В конце этого периода добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Слой EtOAc промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-30% EtOAc в гексане с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[(²H₃)метилсульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида (7,80 г, 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (с, 1H), 8,92-8,87 (м, 1H), 8,41 (дкв, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,65 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,09-6,92(м, 4H), 2,13 (с, 3H).

Стадия 3: 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино((²H₃)метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид: К раствору 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[(²H₃)метилсульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида (7,80 г, 17,7 ммоль) в MeOH (150мл) добавляли карбобан аммония (2,56 г, 26,6 ммоль) и PIDA (13,1 г, 40,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. По истечении этого периода растворитель выпаривали, неочищенное вещество растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, Слой EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенную смесь хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-10% MeOH в DCM с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино((²H₃)метил)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида (6,02 г, 72%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,67 (дт, J=2,5, 1,1 Гц, 1H), 8,61-8,52 (м, 1H), 8,39 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,75-7,56 (м, 2H), 7,34-7,06 (м, 3H), 4,25 (с, 1H), 2,10 (с, 3H).

Пример 104

Соединения 2 и 3: (S)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H₃)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид и (R)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H³)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



Рацемическую смесь 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H₃)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид разделяли, используя следующий способ хиральной очистки: Подвижная фаза: 20% метанол: 80%CO₂; колонка: Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм. Скорость потока: 15 мл/мин. Первый элюированный изомер (S)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H₃)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (S)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H³)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,66 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,57-8,51 (м, 1H), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 2,09 (с, 3H). m/z 471,5 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,04 LC-MS способ 5 и второй элюированный изомер (R)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-{3-[имино(²H₃)метил]оксо-λ⁶-сульфанил]фенил}-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,66 (дд, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,57-8,51 (м, 1H), 8,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 2,09 (с, 3H). m/z 471,5 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,05 LC-MS способ 5.

Пример 105

Профилирование соединений на Nav1.8 - клеточная линия Nav1.8 человека - анализ SyncroPatch384PE

Соединения тестировали на рекомбинантных человеческих стабильно трансфицированных Nav1.8 клетках НЕК с использованием системы SyncroPatch384PE, автоматического пэтч-кламп устройства. Клетки культивировали при 37°C/5% CO₂ в среде DMEM, дополненной GlutaMAX I, NEAA 1%, FBS 10% и засеянной во флаконы T175. Клетки культивировали при 30°C за сутки до регистрации натриевых токов. В день регистрации клетки отделяли с помощью 0,05% трипсина-EDTA, ресуспендировали в бессывороточной среде DMEM и помещали в предварительно охлажденную камеру 6°C для клеток SyncroPatch384PE и встряхивали при 200 об/мин. Внутриклеточный раствор

(IC) содержал в мМ: 10, CsCl; 110, CsF; 20, EGTA; 10, HEPES. Внеклеточный раствор (EC) содержал в мМ: 140, NaCl; 4, KCl; 5, глюкоза; 10, HEPES; 2, CaCl₂; 1, MgCl₂. Промывочный раствор содержал в мМ: 40, NMDG; 100, NaCl; 4, KCl; 10, глюкоза; 10, HEPES; 5, CaCl₂; 1, MgCl₂.

Соединение тестировали в трех экземплярах в 0,1% DMSO и 0,03% плуроновой кислоте. Соединения разбавляли 1:3 в растворе EC для создания 10-точечной кривой концентрация-эффект, охватывающей диапазон конечной концентрации из 20-0,001 мкМ на аналитическом планшете. Каждый планшет содержал тетракаин и другое соединение в качестве положительного контроля. На одном планшете тестировали до 8 соединений. Тетракаин 250 мкМ и 0,1% DMSO использовали в качестве высокого и низкого контроля соответственно. Записи пэтч-клампов целых клеток проводили в соответствии со стандартной процедурой Nanion для SyncroPatch384PE®. Клетки удерживали при потенциале удержания -120 мВ. Применяли стадию деполяризации до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P1), затем стадию гиперполяризации до -100 мВ в течение 100 мс. Перед переходом к -100 мВ в течение 20 мс применяли стадию инактивации при -40 мВ в течение 10 сек, затем стадию до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P2), а затем обратно до -100 мВ в течение 30 мс. Интервал развертки составлял 15 сек с частотой дискретизации 10 кГц. После установления конфигурации целых клеток в EC осуществляли две стадии промывки эталонным буфером для стабилизации базового уровня. Затем с помощью SynchronPatch в каждую лунку наносили соединения и ток регистрировали в течение пяти минут в EC с последующим применением тетракаина для достижения полной блокировки в конце эксперимента. Активность соединений оценивали по двум показаниям, блок в состоянии покоя (измерение P1) или блок в инактивированном состоянии (измерение P2) для получения значений IC₅₀. Значения нормализовали до высокого (тетракаин) и низкого (DMSO) контролей. Значения IC₅₀ перечислены в таблице 17 следующим образом: «А» представляет IC₅₀ менее или равно 20 нМ, «В» представляет IC₅₀ от более 20 нМ до менее или равно 40 нМ, «С» представляет IC₅₀ от более 40 нМ до менее или равно 200 нМ, «D» представляет IC₅₀ от более 200 нМ до менее или равно 500 нМ.

Таблица 17

Соединение	P1IC ₅₀	P2IC ₅₀
1	В	В
2	А	А
3	А	А

С. Примеры третьего набора соединений

Пример 106

Способы получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, используемых в их синтезе, представлены в общих схемах синтеза и конкретных процедурах синтеза ниже. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены,

если не указано иное. В противном случае их получение является простым и известно среднему специалисту в данной области, либо на них есть ссылка или описание в настоящем документе. Аббревиатуры соответствуют аббревиатурам, приведенным в ACS Style Guide. «Сухая» стеклянная посуда означает высушенную в печи/эксикаторе. Растворители были степени ACS, если не указано иное.

Все реакции проводили в высушенной пламенем или в печи стеклянной посуде под положительным давлением сухого азота или сухого аргона и перемешивали магнитным способом, если не указано иное. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. Выходы не оптимизировали. Названия химических соединений были сгенерированы с помощью программы ChemDraw Professional 19.1, доступной от PerkinElmer или ChemAxon.

Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) с использованием пластин с силикагелем 60 F254 0,25 мм, приобретенных у EMD MILLIPORE™. Очистку осуществляли с помощью автоматической системы флэш-хроматографии CombiFlash NextGen 300 или очищали с использованием одного из способов препаративной ВЭЖХ, упомянутых ниже.

Способ получения 1 (P1): Кислотный ранний способ

Очистку (METCR/Prep004) (P1) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 2 (P2): Кислотный стандартный способ

Очистку (METCR/Prep001) (P2) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 3 (P3): Щелочной ранний способ

Очистку (METCR/Prep002) (P3) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 10% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали

при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 4 (P4): Щелочной стандартный способ

Очистку (METCR/Prep003) (P4) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Аналитические данные LСМС собирали с использованием одного из следующих способов.

Способ 1 (M1): Кислотный способ ІРС (METCR1410 - MS17, MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1410) (M1) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2,1 мм x 50 мм, 5 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин и выдерживали в течение 0,39 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 2(M2):

Данные масс-спектрометрии собирали с использованием жидкостного хроматографа сверхвысокого давления Waters Acquity H-класса, соединенного с масс-спектрометром Waters Acquity TQD. Для выделения и разделения проб использовали колонку Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм). Соединения элюировали из колонки с использованием 10 минутного линейного градиента растворителя: 0-0,5 мин, 5% В; 0,5-6,5 мин, 100% В, 6,5-7,5 мин; 100% В, 7,5-8,1 мин; 5% В, 8,1-10 мин; 5% В. Скорость потока растворителя составляет 0,45 мл в минуту. Растворитель А представлял собой воду и растворитель В представлял собой ацетонитрил. Масс-спектры собирали в режиме положительных или отрицательных ионов со следующими параметрами: капиллярное напряжение 2,5 кВ; напряжение пробоотборного конуса 25 В; температура источника 140 С; температура десольватации 400 С; десольватация азота при 800 л/час.

Способ 3 (M3): Щелочной способ ІРС (MET-uPLC-AB-2005 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uPLC/AB2005) (M14) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® BEH TM C18 (2,1 мм x 30 мм, 1,7 мкм; температура 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 1,0 мл/мин и градиентом 1-100% В (А= 2 мМ бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-1% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,4 мин. УФ-

спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 4 (M4): Кислотный способ окончательного анализа (METCR-uPLC-AB101 - MSQ1, MSQ2, MSQ4)

Аналитическую (MET/uPLC/AB101) (M4) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм, данные ELS собирали с помощью детектора Waters ACQUITY ELS при наличии данных. Масс-спектры получали с помощью Waters SQD или Waters ACQUITY QDA. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 5 (M5): Кислотный способ окончательного анализа (METCR1416 - MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1416) (M5) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2,1 мм x 100 мм, 3 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 6 (M6): Щелочной способ окончательного анализа (MET-uPLC-AB105 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uHPLC/AB105) (M8) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® ВЕНТМ C18 (колонка 2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл и при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=2 мМ бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Хиральное разделение SFC осуществляли с использованием следующего способа: колонка: Daicel CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм внутренний диаметр, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂/ MeOH [0,2% NH₃ (7M Раствор 7M в MeOH)]=70/30; скорость потока: 60 г/мин; 214 нм. Температура: 35°C

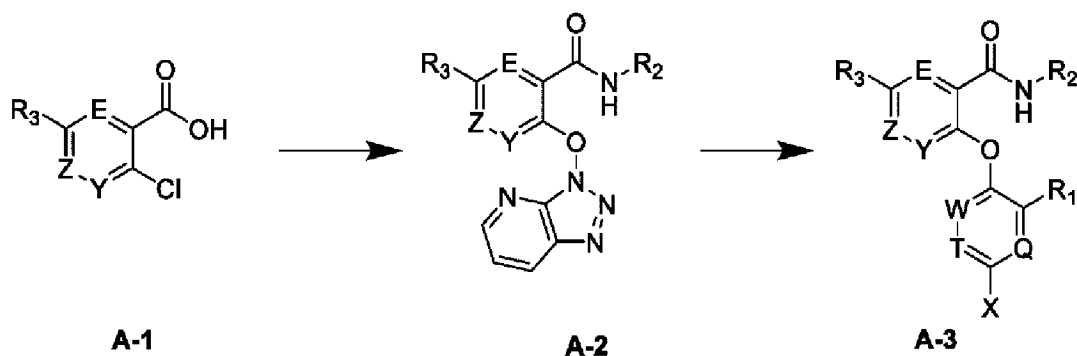
Если не указано иное, спектры ¹H спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали на спектрометре Bruker™ 300 МГц, или 500 МГц, 400 МГц или 250 МГц на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц. Химические сдвиги δ указаны в частях на миллион (ppm) относительно TMS и откалиброваны с использованием остаточного недеитерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Для обозначения мультиплетностей и общих назначений используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), ддд (дублет дублет дублетов), дт (дублет триплетов), дкв (дублет квартетов), геп (гептет), м (мультиплет), пент (пентет), тд (триплет дублетов), квд (квартет дублетов), каж. (кажущийся) и ушир. (уширенный). Постоянные спин-спинового взаимодействия J указаны с точностью до 0,1 Гц.

Пример 107

Общие схемы синтеза

Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на нижеследующих схемах и примерах. Настоящее изобретение далее предоставляет способы получения соединений структурной формулы I, как определено выше. В некоторых случаях порядок проведения описанных выше схем реакций может быть изменен для облегчения протекания реакции или во избежание образования нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры представлены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения раскрытого изобретения.

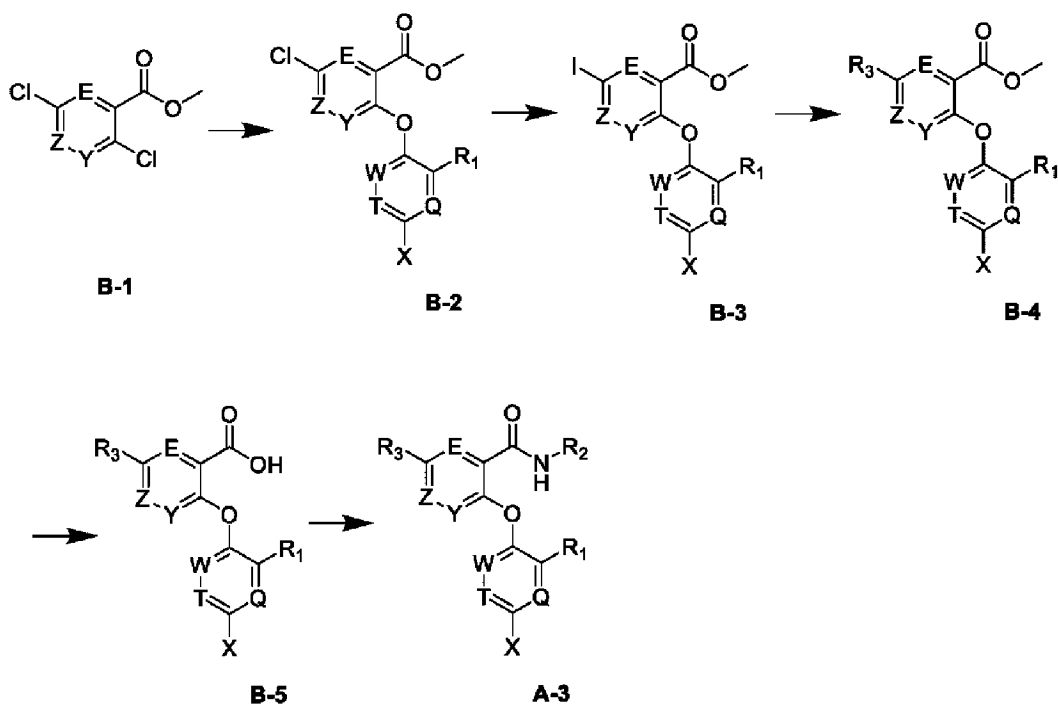
Схема 1



На схеме 1 представлен общий способ получения производных карбоамида по настоящему изобретению путем обработки карбоновой кислоты A-1 R₂NH₂ с использованием амидного связующего агента NATU и DIEA в качестве основания для получения промежуточных соединений типа A-2. Соединения типа A-3 можно получить взаимодействием промежуточных соединений типа A-2 в органических растворителях с различными фенолами в присутствии основания, например K₂CO₃, Cs₂CO₃, DIEA или

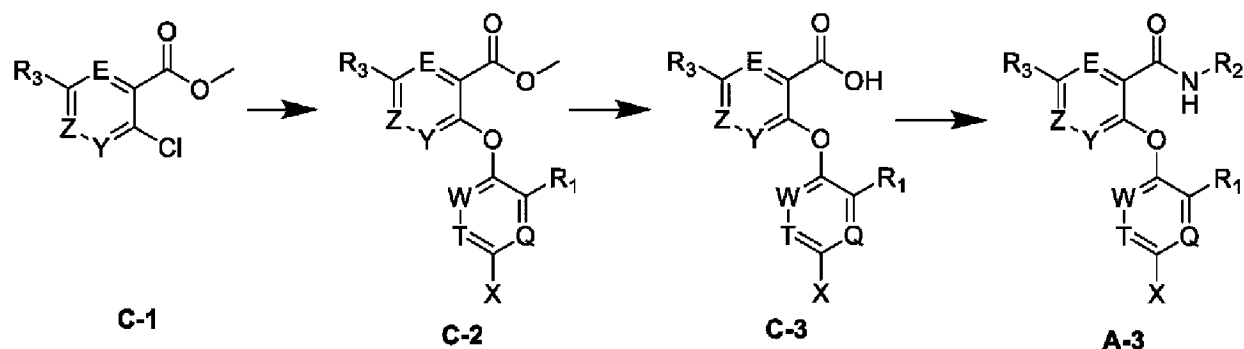
Et₃N.

Схема 2



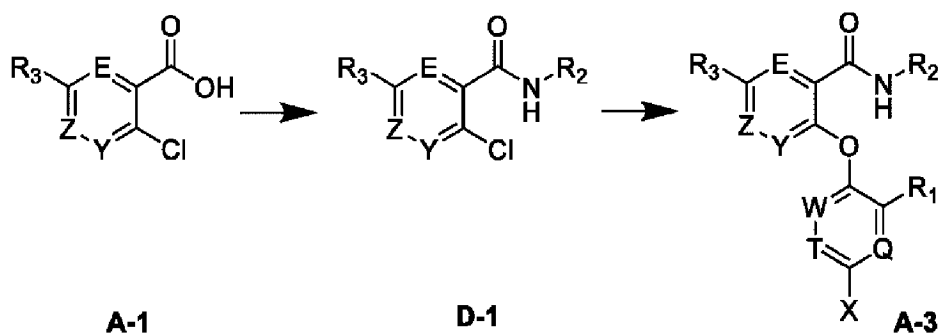
Альтернативно, соединения формулы A-3 могут быть синтезированы в ходе пятистадийного линейного синтеза, начиная со сложного эфира дихлоркарбоновой кислоты B-1 путем нуклеофильного замещения Cl, соединенного со сложным эфиром карбоновой кислоты, с использованием различных замещенных фенолов в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaN, KN или других органических оснований, для получения промежуточных соединений типа B-2. Промежуточные соединения типа B-2 далее обрабатывали HI (50%), HI (57%) или HI (40%) с получением промежуточных соединений типа B-3. Различные замещенные группы R₃ могут быть введены либо посредством Pd-опосредованного, либо Cu-опосредованного сочетания с промежуточными соединениями типа B-3 с образованием B-4. Карбоновую кислоту промежуточных соединений типа B-5 можно получить гидролизом сложноэфирных промежуточных соединений типа B-4 с использованием основания, такого как водный раствор NaOH, KOH или LiOH. Альтернативно, промежуточные соединения типа B-5 можно получить обработкой промежуточных соединений B-4 водным раствором 1-6 н. HCl. Карбоновые кислоты (B-5) могут быть активированы до хлорангидрида и связаны с R₂NH₂ или карбоновые кислоты (B-5) могут быть связаны с R₂NH₂ с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, NATU, TBTU, EDC или T₃P, в органических растворителях и основании, таких как DIEA, Et₃N, DMAP или пиридин, с получением A-3.

Схема 3



Альтернативно, соединения формулы A-3 могут быть получены нуклеофильным замещением Cl промежуточных соединений типа C-1 с использованием различных замещенных фенолов в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KN или других органических оснований, для получения промежуточных соединений типа C-2. Карбоновую кислоту промежуточных соединений типа C-3 можно получить гидролизом сложноэфирных промежуточных соединений типа C-2 с использованием основания, такого как водный раствор NaOH, KOH или LiOH. Альтернативно, промежуточные соединения типа C-3 можно получить обработкой промежуточных соединений C-2 водным раствором 1-6 н. HCl. Карбоновые кислоты (C-3) могут быть активированы до хлорангирида и связаны с R_2NH_2 или карбоновые кислоты (C-3) могут быть связаны с R_2NH_2 с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, NATU, TBTU, EDC или T_3P , в органических растворителях и основании, таких как DIEA, Et_3N , DMAP или пиридин, с получением A-3.

Схема 4

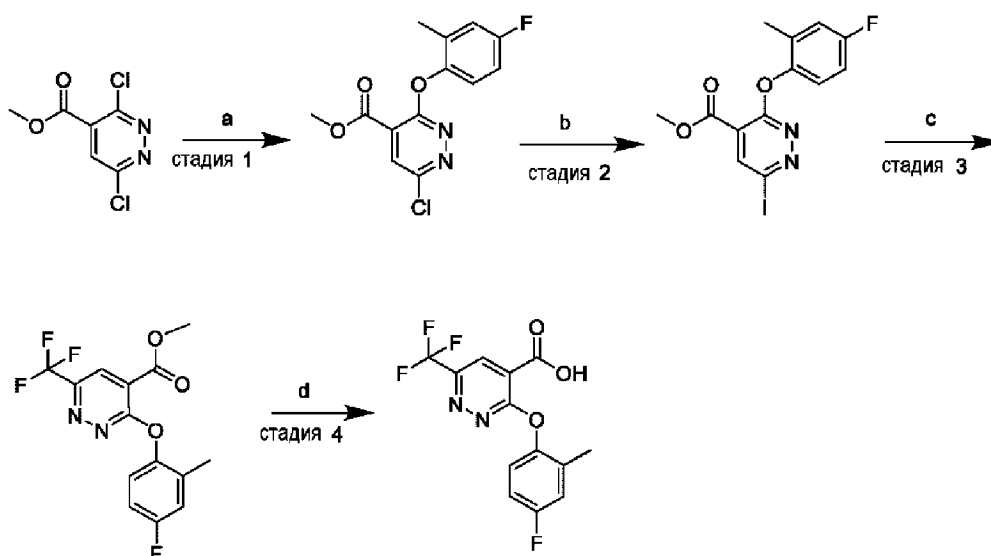


Альтернативно соединения типа A-3 также можно получить путем активации карбоновых кислот (A-1) до хлорангирида и связывания с R_2NH_2 или карбоновые кислоты (A-1) могут быть связаны с R_2NH_2 с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, TBTU, EDC или T_3P , в органических растворителях и основании, таких как DIEA, Et_3N , DMAP или пиридин, с получением D-1. Соединения типа A-3 можно получить обработкой промежуточных соединений типа D-1 различными фенолами в присутствии основания, например, NaH(60%), K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DIEA или Et_3N , в органических растворителях.

Пример 108

Специфический синтез

Промежуточное соединение 1: 3-(4-Фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метилфенол, K_2CO_3 , CH_3CN , $90^\circ C$, 16 ч; б) HI , $40^\circ C$, 5 ч; в) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетат, $TBAI$, CuI , DMF , $120^\circ C$, 2 ч; д) $LiOH$, THF , H_2O , комнатная температура.

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат.

Смесь 4-фтор-2-метилфенола (3,01 г, 23,8 ммоль), метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (4,70 г, 22,7 ммоль) и карбоната калия (4,71 г, 34,1 ммоль) в ацетонитриле (47 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и промывали $MeCN$ (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 15% $EtOAc$ в гептане давала метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат (95,0%) (4,10 г, 58%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,26 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z : 297/299 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=4,26$.

Стадия 2: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилат:

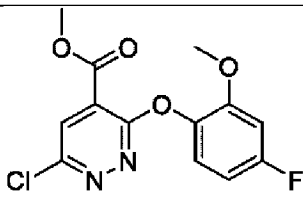
Смесь метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (4,10 г, 13,1 ммоль) в иодоводородной кислоте (55%) (50 мл, 0,197 моль) перемешивали при $40^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрпрессную лепешку промывали водой. Твердое вещество повторно растворяли в 55% водном растворе йодистого водорода (50 мл, 0,197 моль) и перемешивали при $40^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, твердое вещество промывали водой и сушили в высоковакуумной печи при $40^\circ C$ в течение ночи с получением метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (79,0%) (2,70 г, 5,50 ммоль, 42% Выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,37 (с, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z : 388,9 $[M+H]^+$, (ESI+), $RT=1,24$.

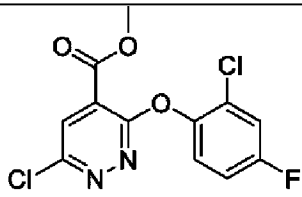
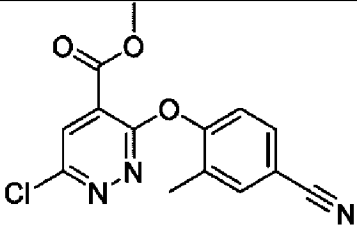
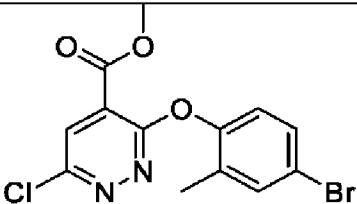
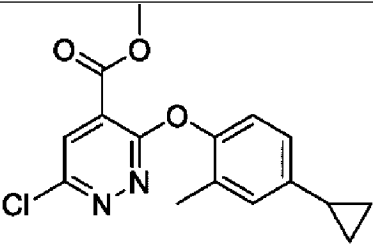
Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (80%, 2,70 г, 5,57 ммоль), иодида меди (1,598 г, 8,35 ммоль), тетрабутиламмония иодида (0,824 г, 2,23 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут и добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (5,346 г, 27,8 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрпрессную лепешку промывали EtOAc (2×10 мл). Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-50% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат (0,770 г, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z: 316,95 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,06 и непрореагировавшее исходное вещество метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат (0,220 г, 13%) в виде бледно-желтого масла.

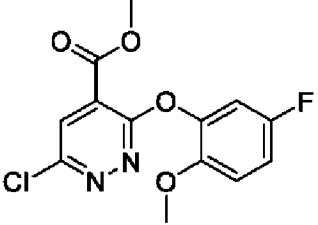
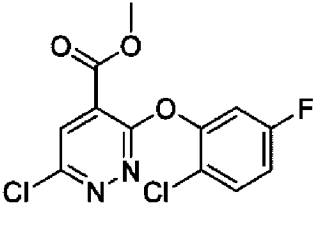
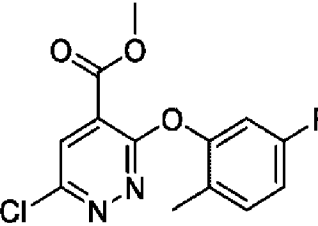
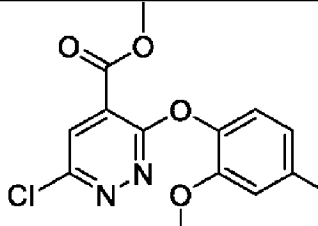
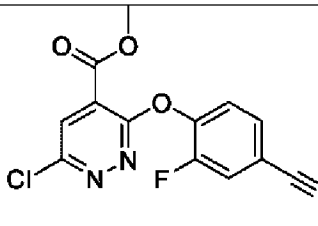
Стадия 4: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (0,770 г, 2,31 ммоль) в THF:H₂O (10 мл, 4:1; об./об.) добавляли гидроксид лития (0,288 г, 11,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 1M HCl. Твердые вещества фильтровали, промывали водой (2×10 мл), растворяли в EtOAc (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота (0,640 г, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 1H), 2,12 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z: 316,95 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,06.

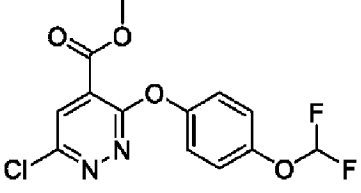
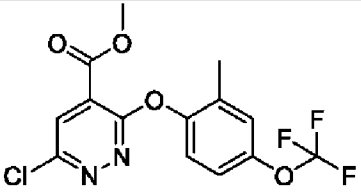
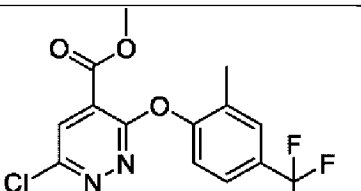
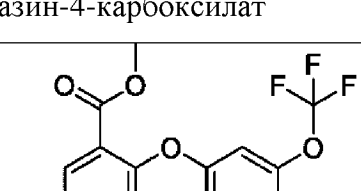
Промежуточные соединения, перечисленные в таблице 18, синтезировали способом, аналогичным описанному для стадии 1 синтеза промежуточного соединения 1, с использованием соответствующих исходных веществ.

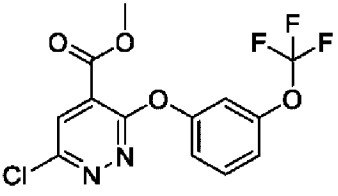
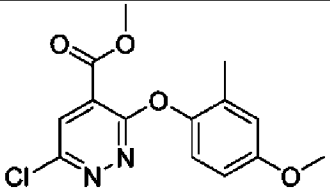
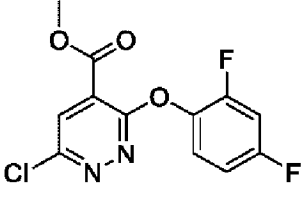
Таблица 18.

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
2	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)пиридазин-4-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88-6,79 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 1) m/z: 313,3/315,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,20

	карбоксилат	
3	 <p>Метил-6-хлор-3-(2,4-дифторфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS: m (способ 2): m/z 301,0, 302,9 [M+H] ⁺
4	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-циано-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,96 (с, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,23 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,24 (д, J=1,6 Гц, 3H)
5	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-хлорпиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (с, 1H), 7,43 (тд, J=2,9, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J=8,5, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 4,02(д, J=1,5 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H).
6	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-циклопропил-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,87 (с, 1H), 7,04-6,88 (м, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (тт, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,02-0,86 (м, 2H), 0,76 -0,62 (м, 2H).

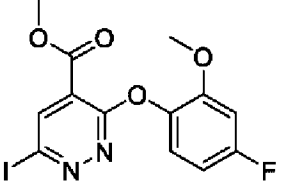
7	 <p>Метил-6-хлор-3-(5-фтор-2-метоксифенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,38-7,07 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,68 (с, 3H).
8	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-хлор-5-фторфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (с, 1H), 7,45 (ддд, $J=9,0, 5,6, 3,7$ Гц, 1H), 7,08 (дт, $J=8,5, 3,2$ Гц, 1H), 7,04-6,94 (м, 1H), 4,03 (д, $J=1,1$ Гц, 3H).
9	 <p>Метил-6-хлор-3-(5-фтор-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 6,98-6,77 (м, 2H), 4,02 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,14 (д, $J=1,0$ Гц, 3H).
10	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-циано-2-метоксифенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (с, 1H), 7,42-7,17 (м, 3H), 4,03 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 3,77 (д, $J=6,0$ Гц, 3H)
11	 <p>Метил-6-хлор-3-(3-фтор-4-цианофенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (с, 1H), 7,60-7,31 (м, 3H), 4,03 (д, $J=2,0$ Гц, 3H)

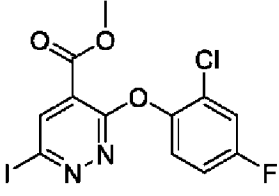
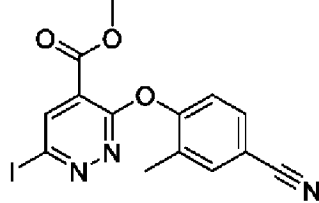
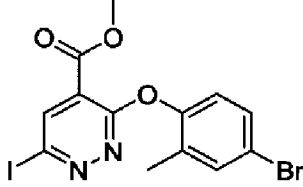
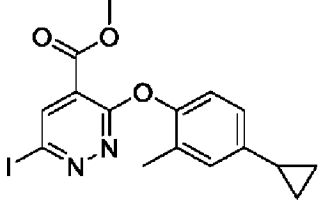
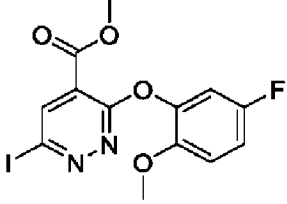
	Метил-6-хлор-3-(4-циано-2-фторфенокси)пиридазин-4-карбоксилат	
12	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-(дифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,46-7,05 (м, 5H), 3,92 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 330,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,20
13	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,32
14	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,98
15	 <p>Метил-6-хлор-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 3,94 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 367,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,30

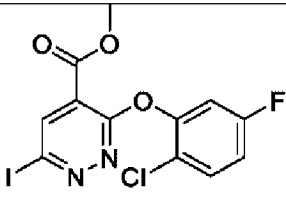
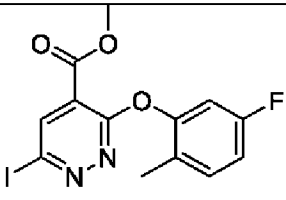
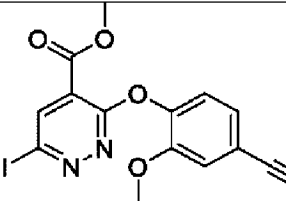
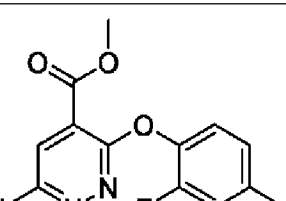
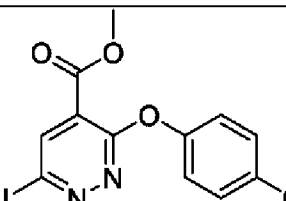
16	 <p>Метил-6-хлор-3-(3-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,41-7,28 (м, 3H), 3,92 (с, 3H). LC-MS (способ1): m/z 348,95 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,29
17	 <p>Метил-6-хлор-3-(4-метокси-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,21 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,90-6,88 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,05 (с, 3H) LC-MS (способ 1): m/z 309,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,22
18	 <p>Метил-6-хлор-3-(2,4-дифторфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS (ESI): m/z 301,0, 302,9[M+H] $^+$

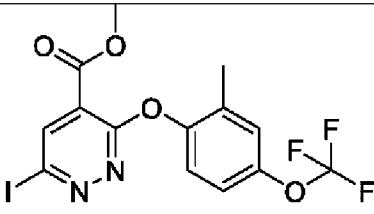
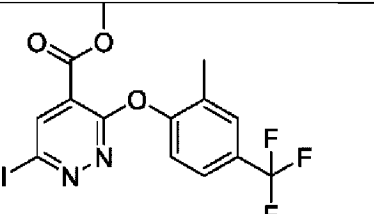
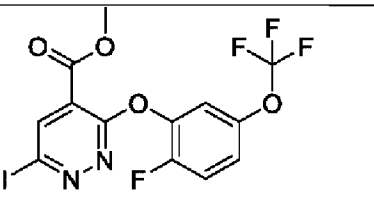
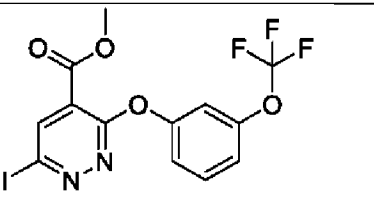
Промежуточные соединения, перечисленные в таблице 19, синтезировали способом, аналогичным описанному для стадии 2 синтеза промежуточного соединения 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

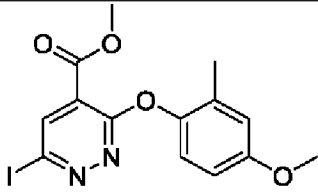
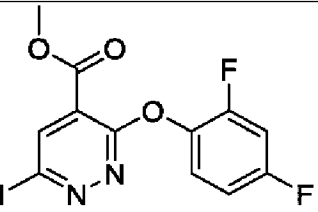
Таблица 19.

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
19	 <p>Метил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z: 404,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=1,19

20	 <p>Метил-3-(2,4-дифторфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS (ESI+): m/z 392,9 [M+H] ⁺ .
21	 <p>Метил-3-(4-циано-2-метилфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS (ESI+): m/z 396,1[M+H] ⁺
22	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS (ESI+): m/z 449,0, 451,0[M+H] ⁺
23	 <p>Метил-3-(4-циклопропил-2-метилфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 411,1,413,1[M+H] ⁺
24	 <p>Метил-3-(5-фтор-2-метоксифенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 405,1[M+H] ⁺

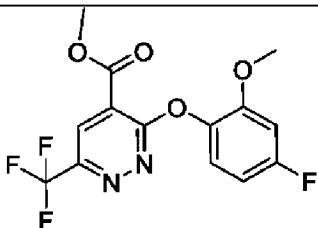
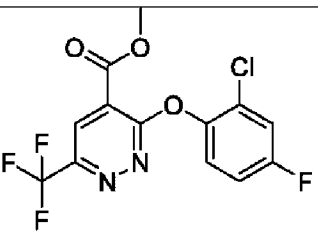
25	 <p>метил-3-(2-хлор-5-фторфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	
26	 <p>Метил-3-(5-фтор-2-метилфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 389,0[M+H] ⁺
27	 <p>метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 412,1 [M+H] ⁺
28	 <p>Метил-3-(4-циано-2-фторфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 400,0 [M+H] ⁺
29	 <p>Метил-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,41-7,10 (м, 5H), 3,90 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 422,95 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,23

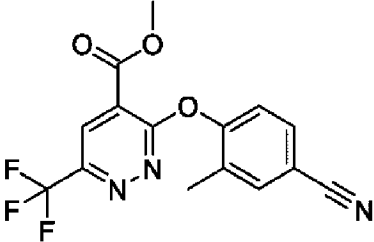
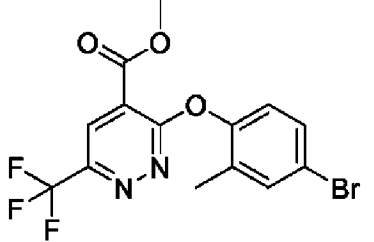
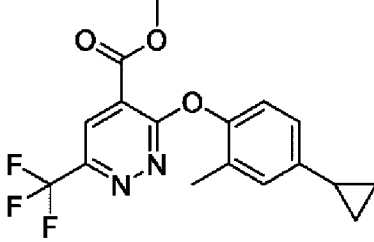
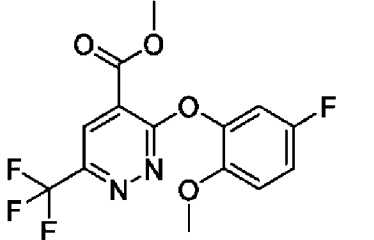
30	 <p>Метил-6-иод-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 454,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,35
31	 <p>Метил-6-иод-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS (способ 1): m/z 438,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,35
32	 <p>Метил-3-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 1H), 3,94 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,31
33	 <p>Метил-6-иод-3-(3-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,37-7,25 (м, 3H), 3,90 (с, 3H). LC-MS (способ 3): m/z 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=0,87

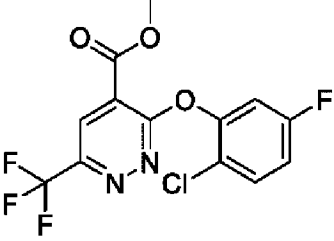
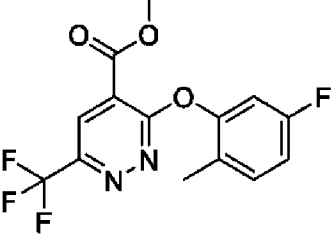
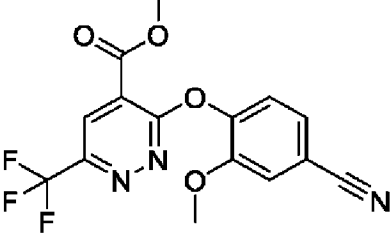
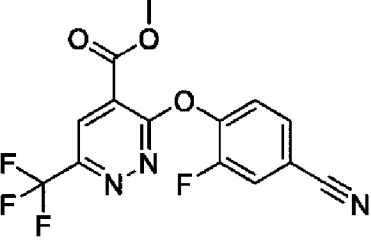
34	 <p>Метил-6-иод-3-(4-метокси-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS (способ 1): m/z 401,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=1,24
35	 <p>Метил-3-(2,4-дифторфенокси)-6-иодопиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS (ESI): m/z 392,9 [M+H] ⁺

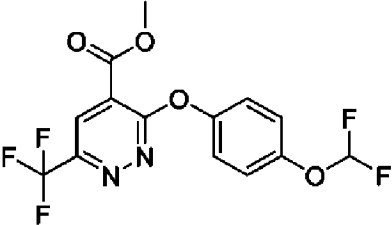
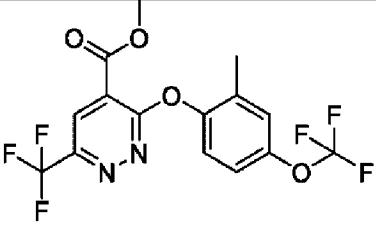
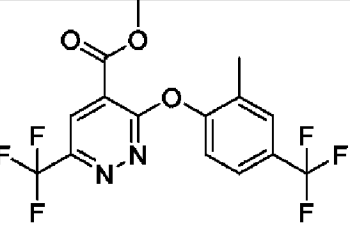
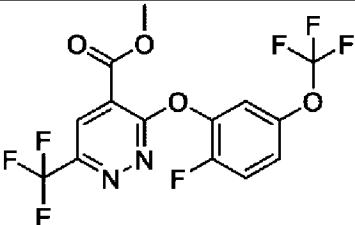
Промежуточные соединения, перечисленные в таблице 20, синтезировали способом, аналогичным описанному для стадии 3 синтеза промежуточного соединения 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

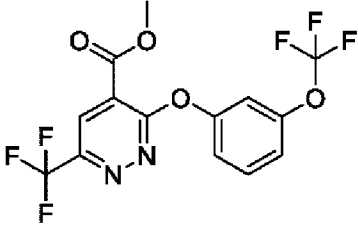
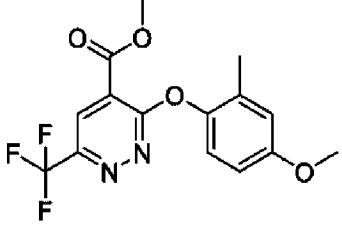
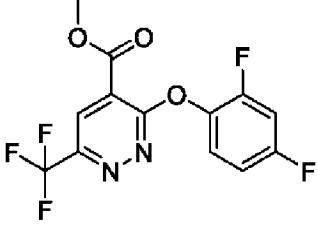
Таблица 20

Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
36	 <p>Метил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (с, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,72 (с, 3H). LC-MS(способ 3): m/z: 347,3 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,57
37	 <p>Метил-3-(2,4-дифторфенокси)-6-(трифторметил) пиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI ⁺): m/z 335,0 [M+H] ⁺ .

38	 <p>Метил-3-(4-циано-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,27 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).
39	 <p>Метил-3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 7,70 (дд, $J=2,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,57 (ддд, $J=8,6, 2,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,19 (с, 3H)
40	 <p>Метил-3-(4-циклопропил-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,11-6,85 (м, 3H), 4,08-3,99 (м, 5H), 2,21 (дд, $J=9,1, 3,7$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,06-0,84 (м, 2H), 0,78-0,52 (м, 2H).
41	 <p>Метил-3-(5-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 7,07-6,88 (м, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

42	 <p>Метил-3-(2-хлор-5-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (с, 1H), 7,47 (дд, $J=8,9$, 5,6 Гц, 1H), 7,17-6,97 (м, 2H), 4,07 (с, 3H).
43	 <p>Метил-3-(5-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	MS(ESI+): m/z 331,1[M+H] ⁺
44	 <p>Метил-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).
45	 <p>Метил-3-(4-циано-2-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 4,07 (с, 3H).

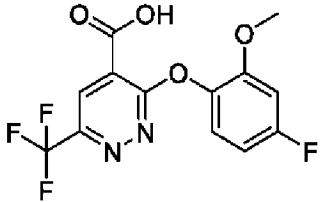
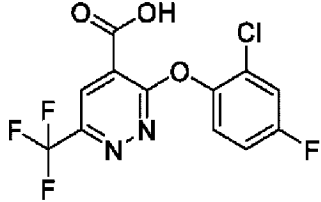
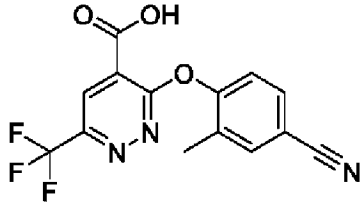
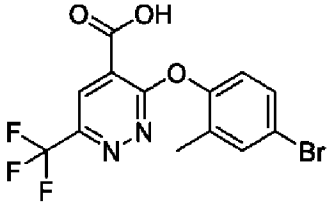
46	 <p>Метил-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,44-7,12 (м, 5H), 3,96 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 365,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,26
47	 <p>Метил-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,45 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,17 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,38
48	 <p>Метил-3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 381,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,36
49	 <p>Метил-3-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=6,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 3,97 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 400,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,36

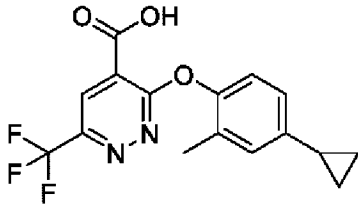
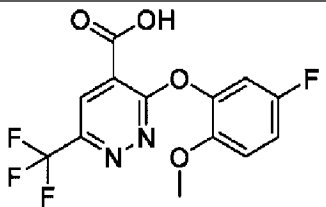
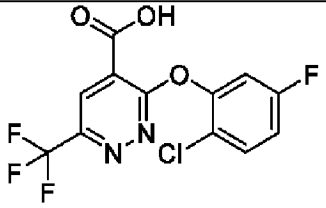
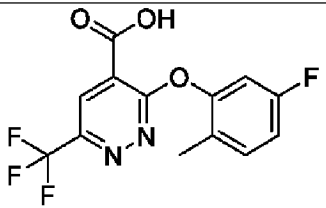
50	 <p>Метил-3-(3-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 3,96 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 382,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,38
51	 <p>метил-3-(4-метокси-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,07 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 343,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,29
52	 <p>Метил-3-(2,4-дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат</p>	LC-MS (ESI): m/z 335,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

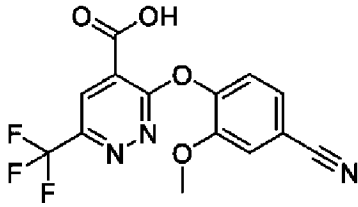
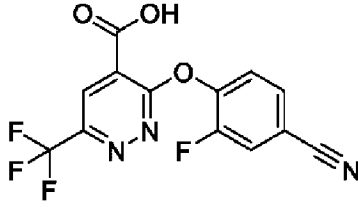
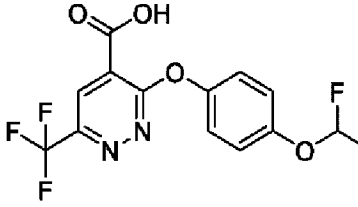
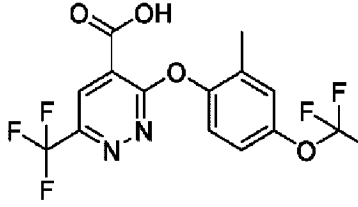
Промежуточные соединения, перечисленные в таблице 21, синтезировали способом, аналогичным описанному для стадии 4 синтеза промежуточного соединения 1, с использованием соответствующих исходных веществ.

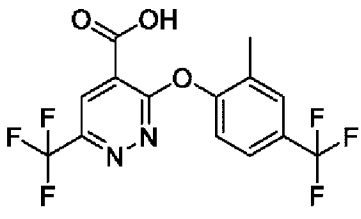
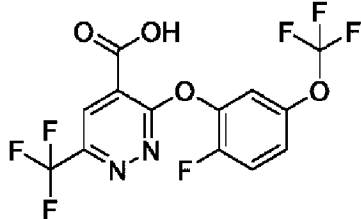
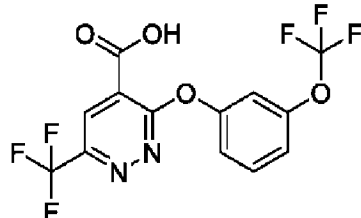
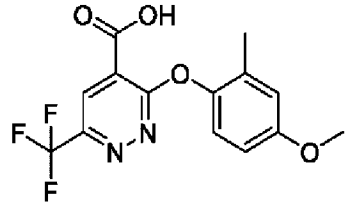
Таблица 21

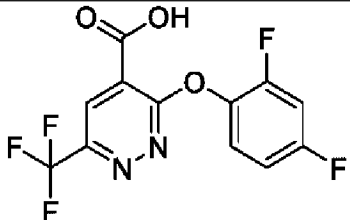
Промежуточное соединение	Структура и название	Аналитические данные
--------------------------	----------------------	----------------------

53	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,24 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (дт, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 3,71 (с, 4H). LC-MS (способ 1): m/z: 332,95 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=1,03
54	 <p>3-(2,4-Дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	LC-MS (способ 2) : m/z 321,0 [M+H] ⁺ .
55	 <p>3-(4-циано-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H).
56	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 7,69 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H).

57	 <p>3-(4-Циклопропил-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	MS(ESI+): m/z 337,0 [M-H] ⁺
58	 <p>3-(5-Фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 7,29-7,12 (м, 2H), 3,69 (с, 3H)
59	 <p>3-(2-хлор-5-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 5,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,47-7,26 (м, 1H).
60	 <p>3-(5-Фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,5, 6,6 Гц, 1H), 7,21-7,03 (м, 2H), 2,07 (д, J=2,9 Гц, 3H).

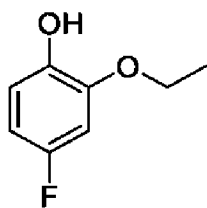
61	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,63-7,49 (м, 2H), 3,77 (с, 3H)
62	 <p>3-(4-циано-2-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,26-8,10 (м, 1H), 7,96-7,80 (м, 1H), 7,83-7,71 (м, 1H).
63	 <p>3-(4-(Дифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,47-7,06 (м, 5H). LC-MS (способ 1): m/z 350,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,07
64	 <p>3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,46-7,29 (м, 3H), 2,16 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 382,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,19

65	 <p>3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,16 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,67 (дд, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H). LC-MS (способ 1) : m/z 367,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,18
66	 <p>3-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=6,3, 2,7$ Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,46 (д, $J=9,2$ Гц, 1H). LC-MS (способ 1): m/z 386,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,15
67	 <p>3-(3-(Трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	LC-MS (способ 1): m/z 368,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,14
68	 <p>3-(4-Метокси-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,43 (с, 1H), 7,12 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=8,8, 3,0$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,06 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 328,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,06

69	 <p data-bbox="486 403 885 548">3-(2,4-Дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	LC-MS (ESI): m/z найдено 321,0 $[M+H]^+$
----	---	--

Пример 109

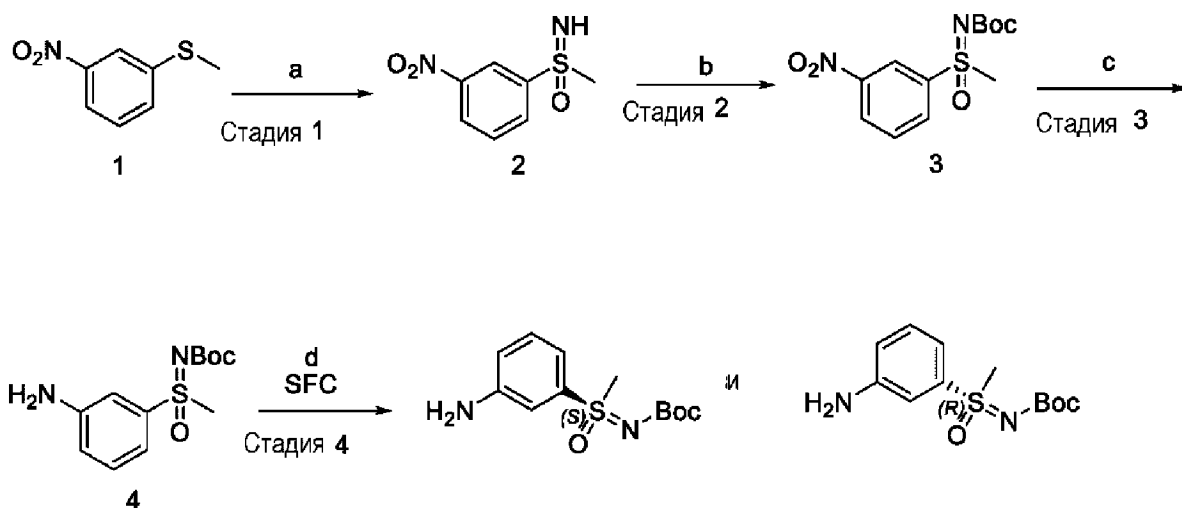
Промежуточное соединение 70: 2-этокси-4-фторфенол



(2-Этокси-4-фторфенил)бороновую кислоту (0,725 г, 3,94 ммоль) растворяли в THF (15,7 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли 14,7 М перекись водорода (50% водный раствор) (50%, 1,2 мл, 17,3 ммоль) и 2 М гидроксид натрия (3,9 мл, 7,88 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли HCl (2н, 20 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме до темно-коричневой смолы. Очищали с помощью колоночной хроматографии в градиенте (0-50%) этилацетата и гептана с получением указанного в заголовке соединения 2-этокси-4-фторфенола (0,503 г, 69%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,83 (дд, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 6,55 (тд, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,09 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS (способ 3): m/z : 155,1 $[M-H]^-$, (ESI-), RT=0,61.

Промежуточное соединение 71 и 72

Синтез *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата [промежуточное соединение 71] и *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата [промежуточное соединение 72].



Реагенты и условия: $\text{NH}_4(\text{OAc})$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, EtOH , комнатная температура, 16 ч; b) $t\text{-BuOK}$, $(\text{Boc})_2\text{O}$, $t\text{-BuOH}$, нагревание с обратным холодильником, 10 ч; c) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , MeOH , комнатная температура, 2 ч; d) очистка SFC

Стадия 1: имино(метил)(3-нитрофенил)- λ^6 -сульфанон.

К смеси метил(3-нитрофенил)сульфана (8,2 г, 48,5 ммоль) и ацетата аммония (5,6 г, 72,7 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (31,2 г, 97 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой в течение 16 ч. Смесь концентрировали непосредственно с получением остатка, который очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (PE:EA=5:1-1:3) с получением имино(метил)(3-нитрофенил)- λ^6 -сульфанона в виде белого твердого вещества (7,0 г, 72%). MS (ESI+): m/z найдено 201,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат.

К раствору имино(метил)(3-нитрофенил)- λ^6 -сульфанона (3,5 г, 17,5 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (200 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли $t\text{-BuOK}$ (3,9 г, 35,0 ммоль) под защитой N_2 . Затем медленно добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,6 г, 35,0 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали EA (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PE: EA= 5:1-1:1) с получением трет-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 34%). LC-MS(ESI+): m/z 301,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (3-аминофенил)имино(метил)- λ^6 -сульфанон.

К раствору трет-бутил-(метил(3-нитрофенил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (1,8 г, 6 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (300 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который повторно растворяли в EA (30 мл), полученный раствор фильтровали через целит снова и промывали EA (100 мл). Фильтрат концентрировали с

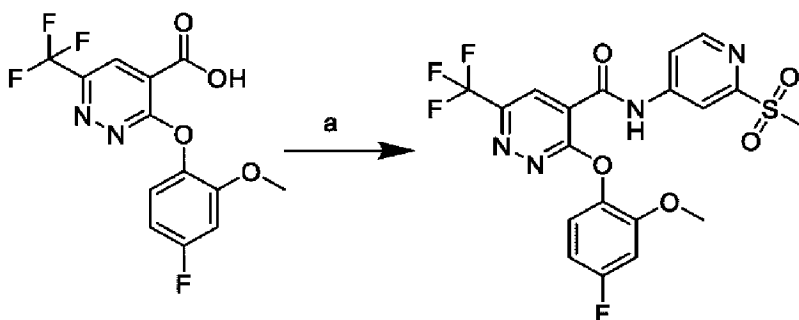
получением *трет*-бутил-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (1,4 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+): m/z найдено 271,10 [M+H]⁺.

Стадия 4: SFC разделение.

Рацемический продукт разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с условием хирального разделения: колонка: Daicel CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм внутренний диаметр, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂/ MeOH [0,2% NH₃ (7М Раствор 7М в MeOH)]=70/30; скорость потока: 60 г/мин; 214 нм. Температура: 35°C. Первый элюированный изомер *трет*-бутил-(S)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [промежуточное соединение 71]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,26 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,27 (с, 9H) и второй элюированный изомер *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [промежуточное соединение 72]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,26 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,27 (с, 9H).

Пример 110

Соединение 1: 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.



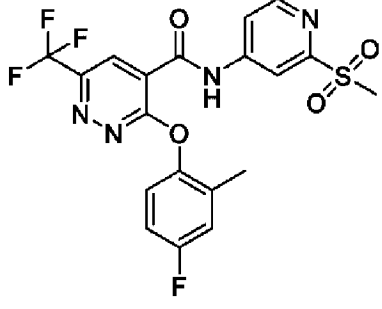
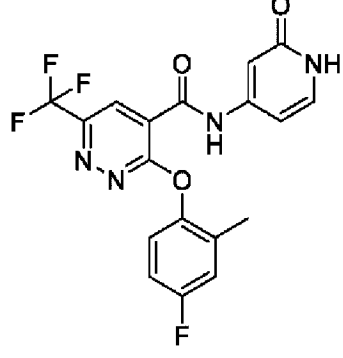
Реагенты и условия: 2-метилсульфонилпиридин-4-амин, 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc, DIEA, DMAP, DCM, комнатная температура.

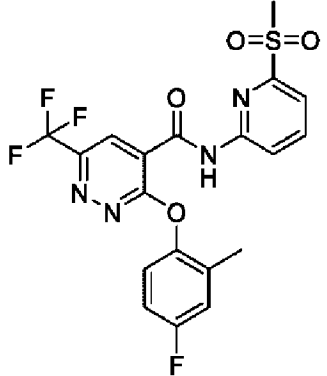
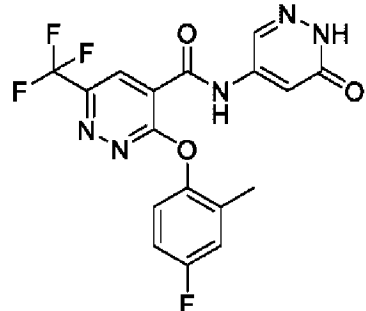
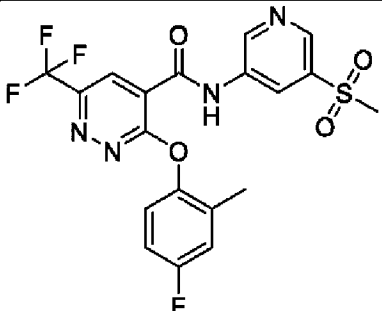
Смесь 50% раствора пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (0,098 г, 0,309 ммоль), 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,090 г, 0,257 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (6,3 мг, 0,0515 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (DIEA) (0,090 мл, 0,515 ммоль) растворяли в DCM (1,28 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли 2-метилсульфонилпиридин-4-амин (0,053 г, 0,309 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и насыщенный солевой раствор (5 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очистка способом 2 давала указанное в заголовке соединение 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,087 г, 69%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,4, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9

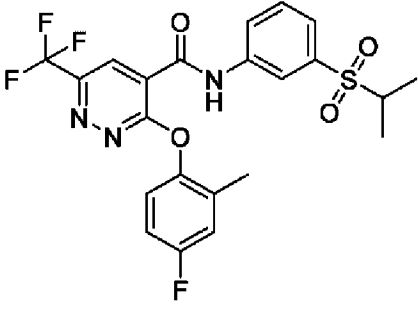
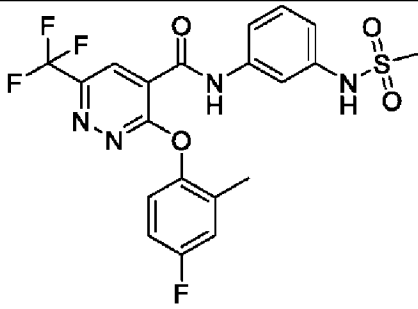
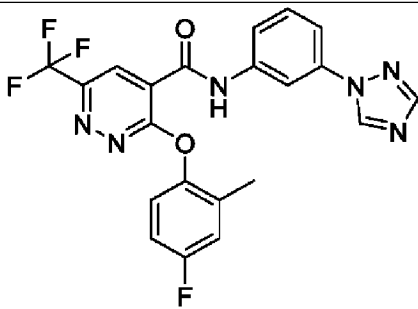
Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,29 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z: 487,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,15.

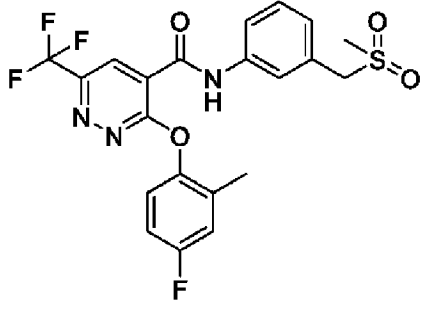
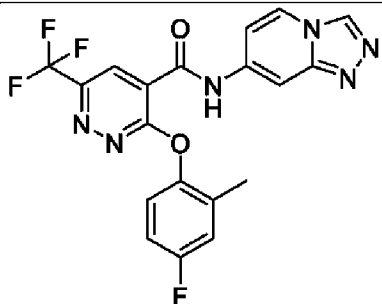
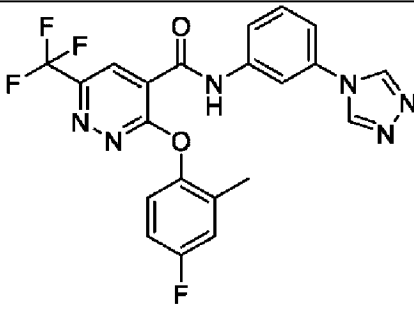
Соединения, перечисленные в таблице 22, синтезировали способом, аналогичным описанному для соединения 1, с использованием соответствующих кислот и замещенных анилинов.

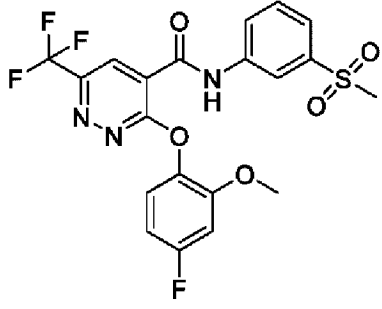
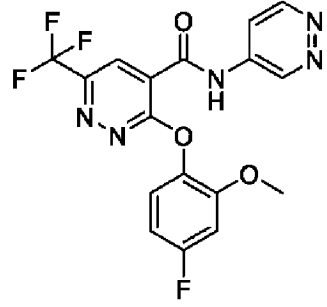
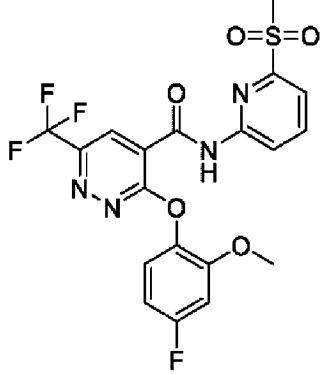
Таблица 22

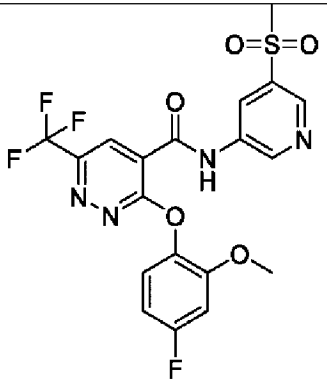
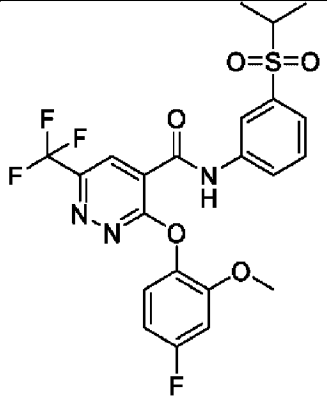
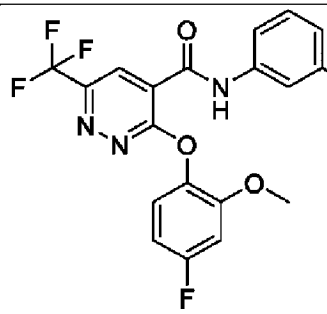
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
2	 <p data-bbox="375 884 869 1086">3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="906 555 1433 974">¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,35 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,5, 2,9 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS(способ 6): m/z: 470,9 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,22</p>
3	 <p data-bbox="375 1489 869 1691">3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="906 1111 1433 1529">¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H). LC-MS(способ 4): m/z 408,9 [M+H]⁺, (ESI+), RT=3,72</p>

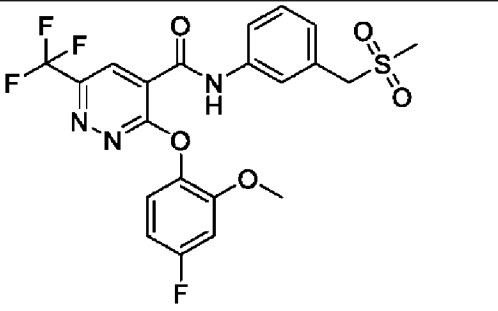
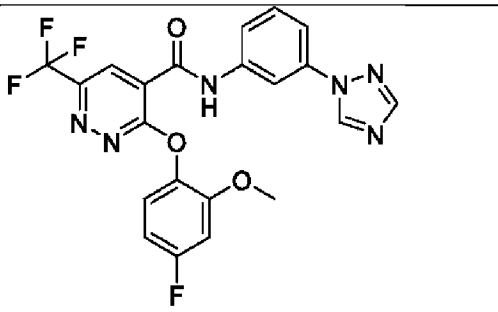
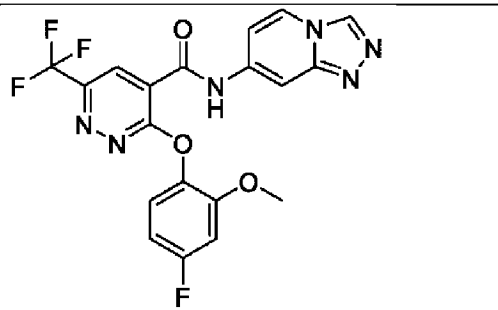
4	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(6-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,90 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,24 (дд, J=9,3, 2,9 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 470,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,3
5	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,96 (с, 1H), 11,34 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,16 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 409,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,75
6	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,53 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,73 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 470,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=4,09

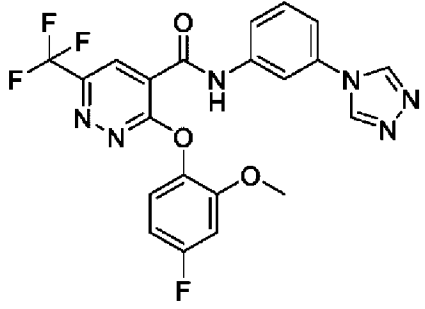
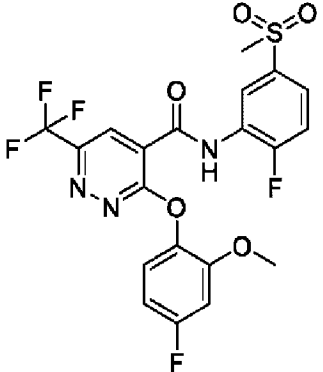
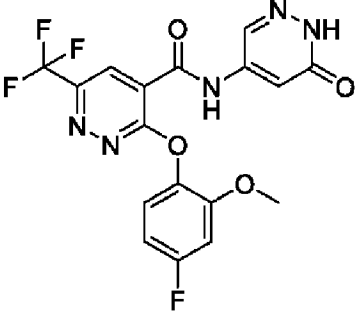
7	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(изопропилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,30 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,72 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,42 (гепт, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 6H). LC-MS (способ 5): m/z 498,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,53
8	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,64 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,25 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,04-6,97 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 484,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,24
9	 <p>N-(3-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,66 (ддд, $J=8,2, 2,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,11 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,33

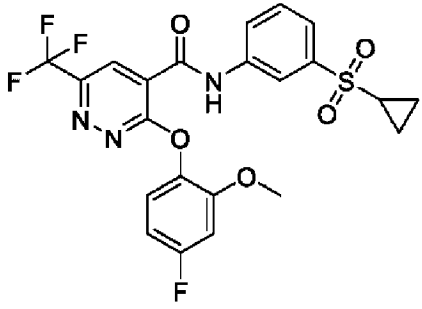
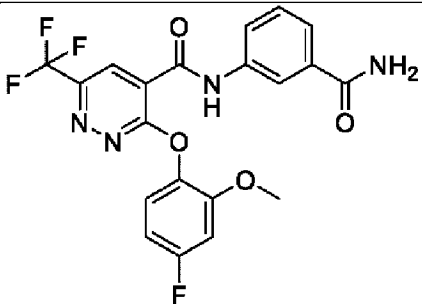
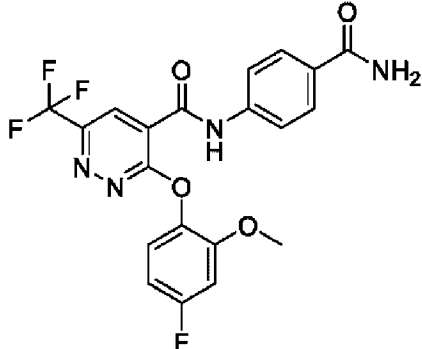
10	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-((метилсульфонил)метил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,77 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,15 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 483,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,21
11	 <p>N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,36 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H). LC-MS(способ 5): m/z: 433,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,68
12	 <p>N-(3-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (с, 1H), 9,07 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z: 458,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,01

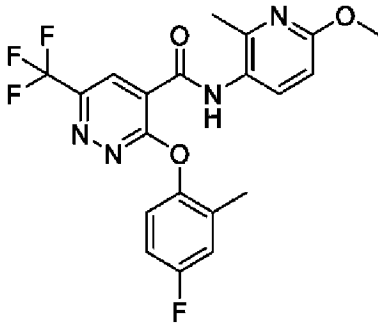
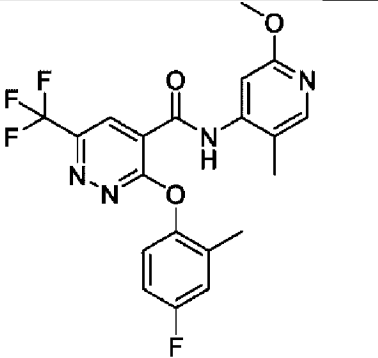
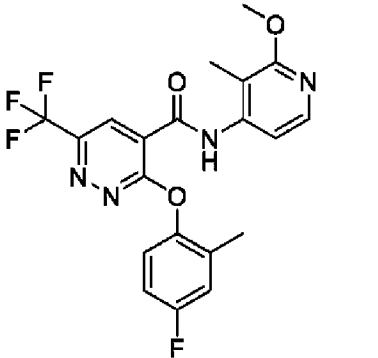
13	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,54 (с, 1H), 9,39 (м, 1H), 9,18 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z: 486,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,48
14	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,54 (с, 1H), 9,39 (м, 1H), 9,18 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z: 410,4 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,52
15	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(6-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,86 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,25 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,14 (дд, J=10,6, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,30-3,18 (м, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 487,3 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,4

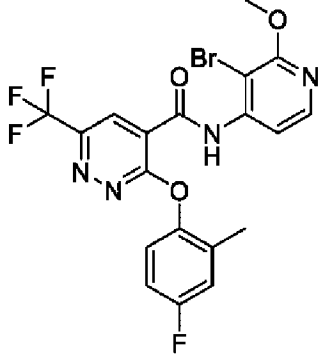
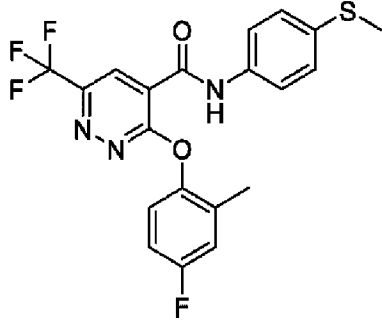
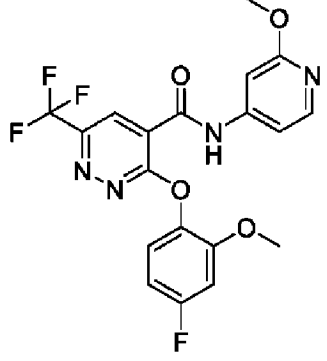
16	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 9,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,37 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3,07
17	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(изопропилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,32 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,97 (ддд, $J=8,1, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,65 (дт, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,42 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). LC-MS (способ 5): m/z 514,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,47
18	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,66 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,00 (ддд, $J=8,1, 2,0, 0,8$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,00 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 500,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,18

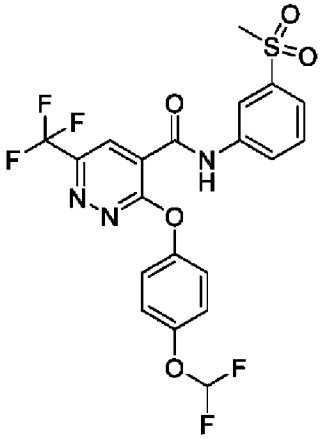
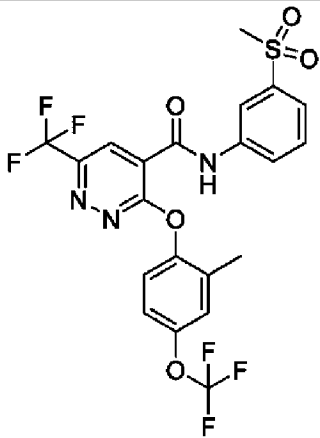
19	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-((метилсульфонил)метил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,94 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 499,9 [M+H] ⁺ , RT=4,14
20	 <p>N-(3-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,13 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,7, 7,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z: 475,5 [M+H] ⁺ , RT=3,43
21	 <p>N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,29 (с, 1H), 9,20-9,20 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z: 449,0 [M+H] ⁺ , RT=3,58

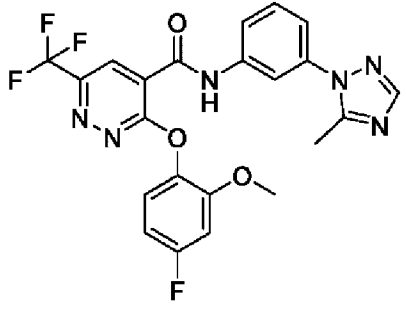
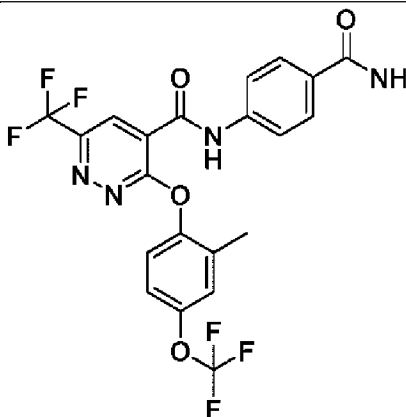
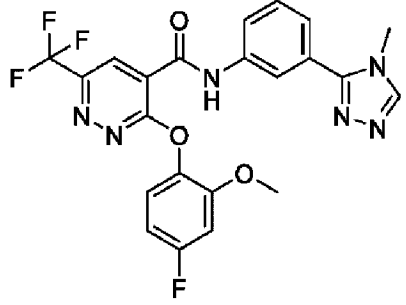
22	 <p>N-(3-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (с, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,00 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=8,3, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=8,0, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 474,9 [M+H] ⁺ , RT=3,93
23	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,73 (дд, J=7,1, 2,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,85 (ддд, J=8,6, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=10,4, 8,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,26 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 503,9 [M+H] ⁺ , RT=4,30
24	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,94 (с, 1H), 11,32 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (дд, J=10,8, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 425,9 [M+H] ⁺ , RT=3,64

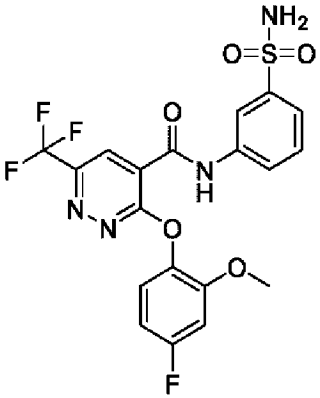
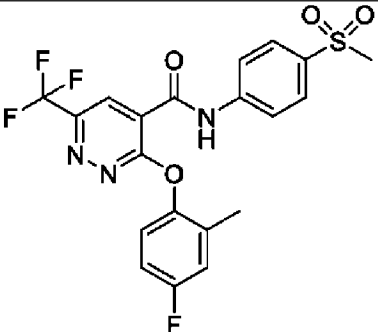
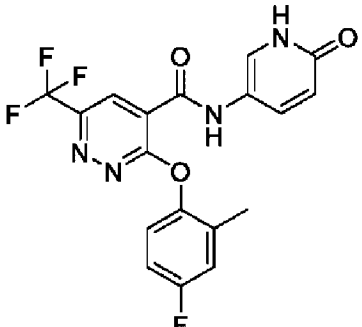
25	 <p>N-(3-(Циклопропилсульфонил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,25 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,38 (дд, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,91-2,84 (м, 1H), 1,15-1,10 (м, 2H), 1,10-1,04 (м, 2H). LC-MS (способ 5): m/z 511,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,39
26	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,47 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 450,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3,88
27	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 450,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3,88

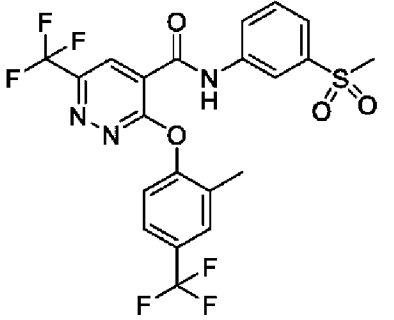
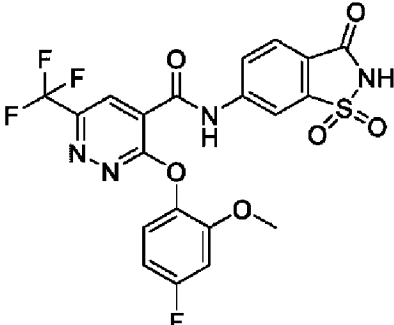
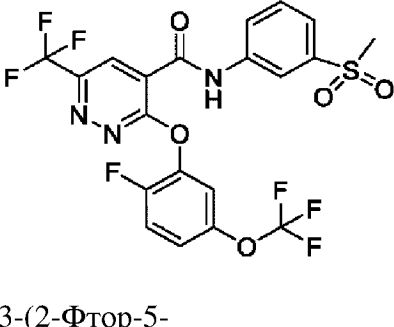
28	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,17 (тд, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 437,4 [M+H] ⁺ , RT=3,92
29	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 437,4 [M+H] ⁺ , RT=4,0
30	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,55 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,3, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 500,9, 502,9 [M+H] ⁺ , RT=5,09

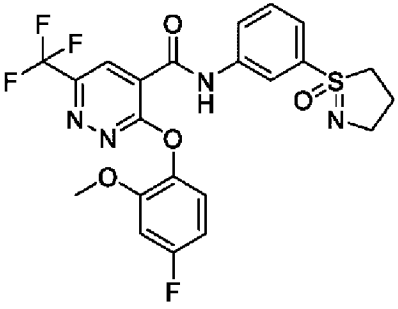
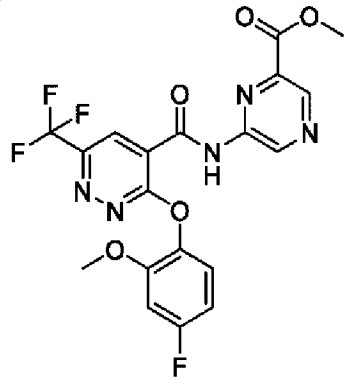
31	 <p>N-(3-бром-2-метоксипиридин-4-ил)- 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,55 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,3, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). LC-MS (способ 5) m/z 500,9, 502,9 [M+H] ⁺ , RT=5,09
32	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4- (метилтио)фенил)-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).
33	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(2- метоксипиридин-4-ил)-6- (трифторметил)пиридазин-4- карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H). LC_MS (способ 5): m/z 439,1 [M+H] ⁺ , RT=4,35

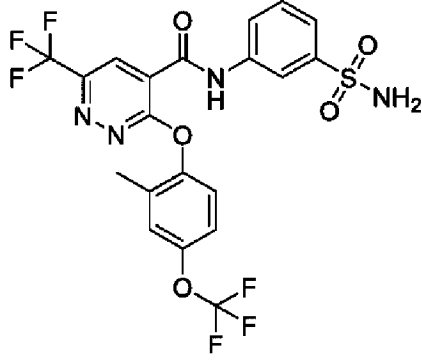
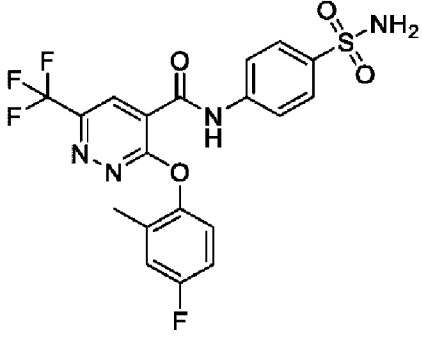
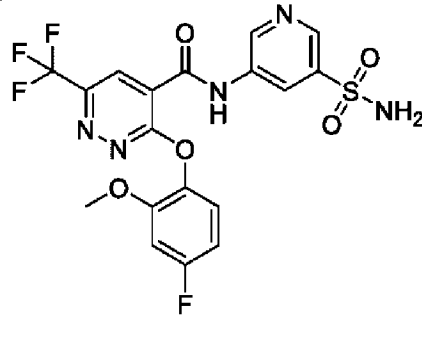
34	 <p>3-(4-(Дифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,24 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,74 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,45-7,11 (м, 5H), 3,23 (с, 3H). LCMS (способ 5): m/z 504,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,23
35	 <p>3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,75 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,34 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). LCMS (способ 5): m/z 536,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,59

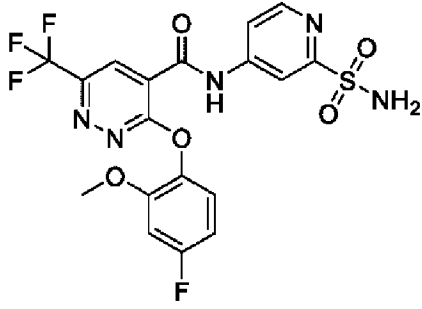
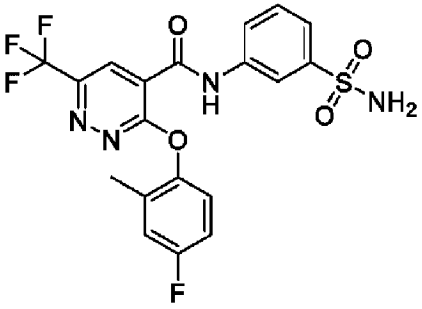
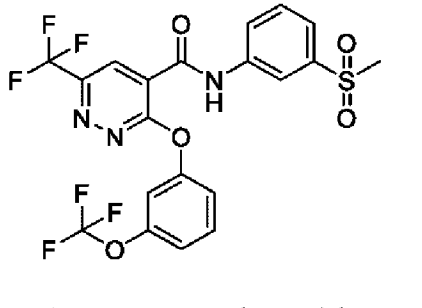
36	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,13 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,60 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=8,0, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 489,3 [M+H] ⁺ , RT=3,39
37	 <p>N-(4-Карбамоилфенил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 3H), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 2,16 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 501,1 [M+H] ⁺ , RT=3,47
38	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,13 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J=8,9, 6,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 489,0 [M+H] ⁺ , RT=3,9

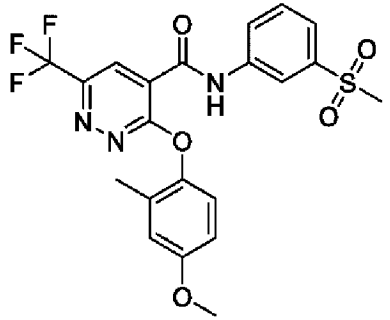
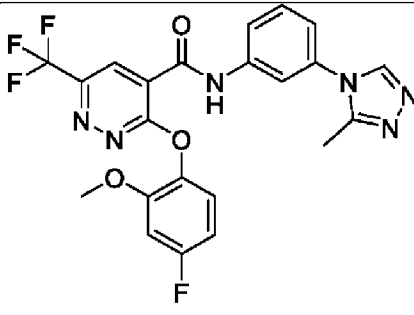
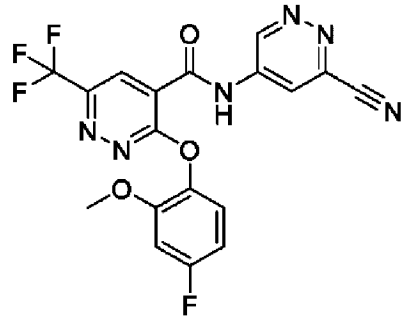
39	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,33 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,91 (ддд, $J=8,1, 2,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,73 (ддд, $J=7,9, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,8, 5,6$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=10,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 3,77 (с, 3H). LC-MS(способ 5): m/z 486,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=4,01$
40	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,02-7,89 (м, 4H), 7,35 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,6, 3,2$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LCMS (способ 5): m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=4,16$
41	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,48 (ушир.с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,97 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=9,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,5, 2,9$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). LCMS (способ 5): m/z 409,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=3,6$

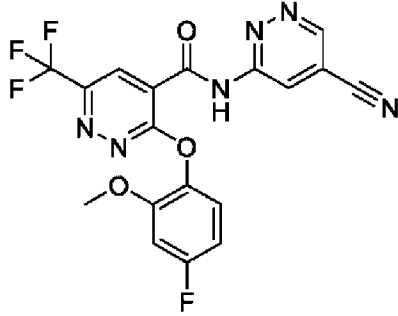
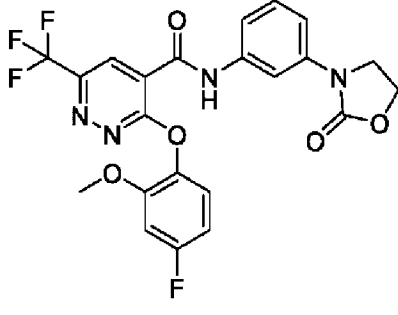
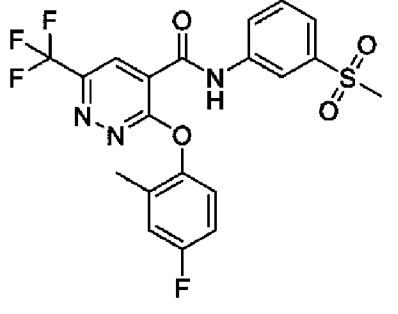
42	 <p>3-(2-метил-4-(трифторметил)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,23 (с, 3H). LCMS (способ 4): m/z 520,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3,79
43	 <p>N-(1,1-Диоксидо-3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-6-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z: 513,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3,64
44	 <p>3-(2-Фтор-5-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,65 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 3,24 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 539,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4,50

45	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(1-оксидо-4,5-дигидро-3Н-116-изотиазол-1-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,38 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,31-2,13 (м, 2H). LC-MS (способ 5): m/z 510,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,48
46	 <p>Метил-6-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин-2-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,14 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,68-8,57 (м, 1H), 7,47-7,28 (м, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,72 (с, 2H). LC-MS (способ 5): m/z 467,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=4,28

47	 <p>3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 7,80 (дт, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,51-7,36 (м, 4H), 7,32 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H). LC-MS(способ 4): m/z 537,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,64
48	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,91-7,82 (м, 4H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 471,0 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,96
49	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(5-сульфамойлпиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,43 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,69 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 488,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,71

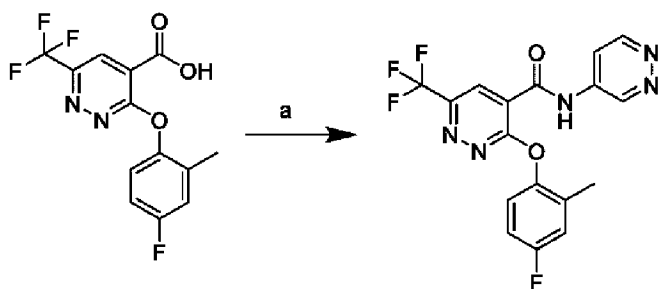
50	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,59 (с, 1H), 8,71-8,61 (м, 2H), 8,28 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,4, 3,0$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 488,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,71
51	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 7,82 (дт, $J=7,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,35 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,16 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 470,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,07
52	 <p>N-(3-(Метилсульфонил)фенил)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,95 (дт, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 3,23 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 522,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,38

53	 <p>3-(4-Метокси-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 481,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=4,17
54	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,85 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,60 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=8,0, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 489,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=2,98
55	 <p>N-(6-Цианопиридазин-4-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,90 (с, 1H), 9,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 434,9 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=4,06

56	 <p>N-(5-Цианопиридазин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 9,46 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=8,7, 6,0$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,86 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 434,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,18
57	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,04 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 2H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,73 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT =4,27
58	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39-8,32 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,16 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 469,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,31

Пример 111

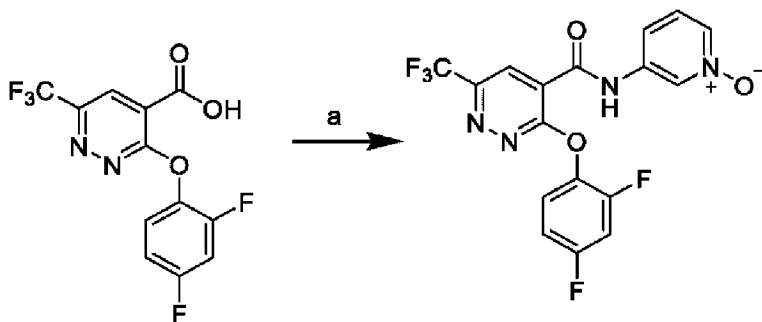
Соединение 59: 3-(4-Фтор-2-метил-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: Пиридазин-4-амин, НАТУ, DIEA, DMF, 25°C, 1 ч;

Смесь N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанамина гексафторфосфата (0,216 г, 0,569 ммоль) и 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,474 ммоль) растворяли в DMF (1,9 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем добавляли пиридазин-4-амин (0,054 г, 0,569 ммоль) в одной порции, затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,17 мл, 0,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл), органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка препаративной ВЭЖХ способом А давала указанное в заголовке соединение 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-пиридазин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,139 г, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (с, 1H), 9,42-9,32 (м, 1H), 9,22-9,12 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,05 (дд, J=6,0, 2,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 394,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,93

Соединение 60: 3-(3-(2,4-Дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид.



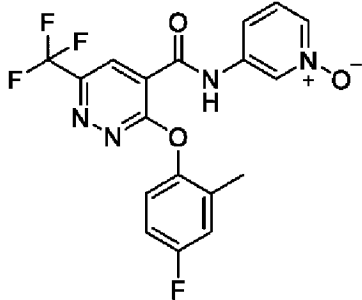
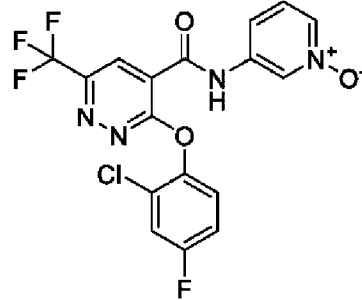
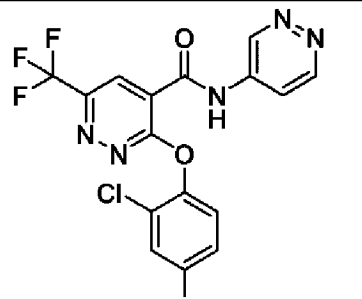
Реагенты и условия: 3-аминопиридин 1-оксид, НАТУ, DIEA, DMF, 25°C, 16 ч;

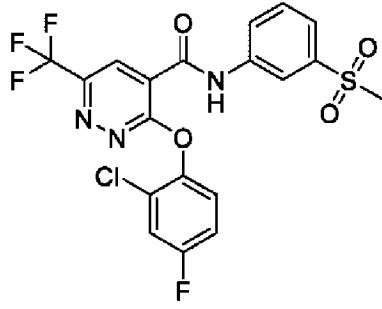
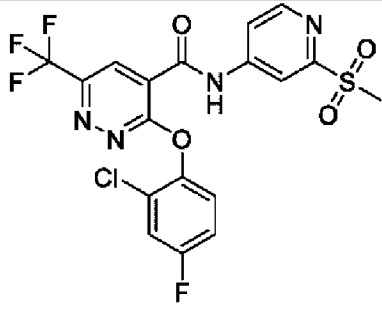
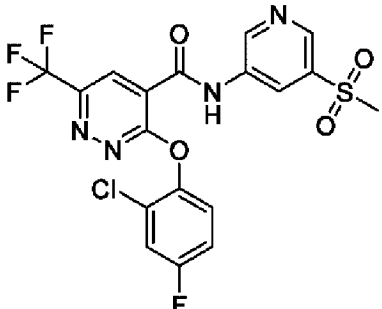
К раствору 3-(2,4-дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,110 г, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), 3-аминопиридин 1-оксида (0,075 г, 0,68 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (0,222 г, 1,72 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли НАТУ (0,196 г, 0,52 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После реакции, смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с

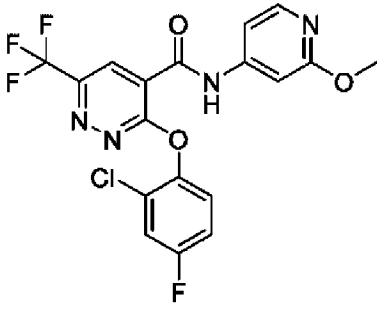
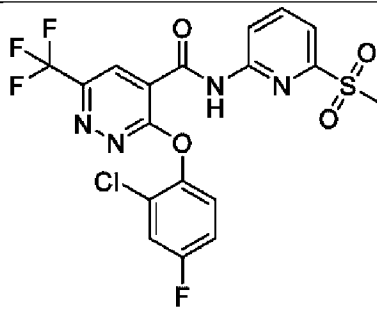
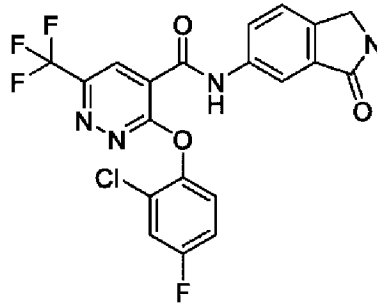
получением 3-(3-(2,4-дифторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин-1-оксида (0,0405 г, 28%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,30 (с, 1H), 8,73 (д, J=4,2 Гц, 2H), 8,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,70- 7,40 (м, 4H), 7,25 (т, J=8,5 Гц, 1H). MS(ESI+): m/z 413,1[M+H] $^+$.

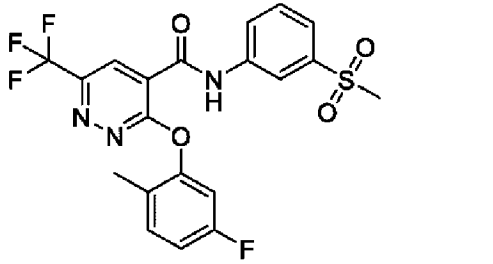
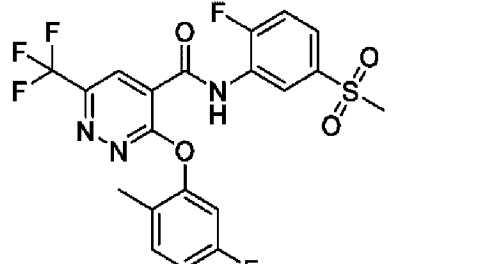
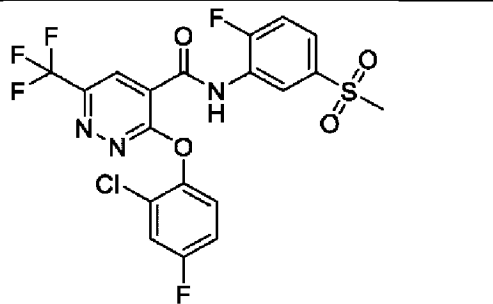
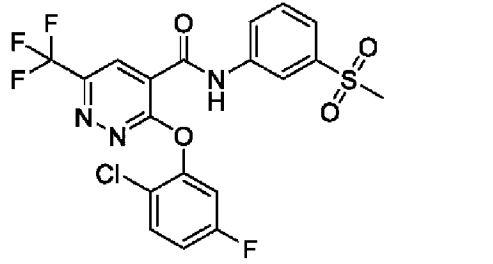
Соединения 61-88, перечисленные в таблице 23, синтезировали с использованием способа, аналогичного описанному для соединения 60, с использованием соответствующих карбоновых кислот и замещенного арил или гетероариланилина.

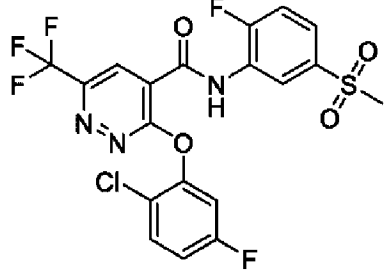
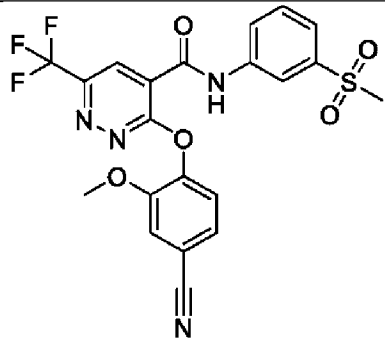
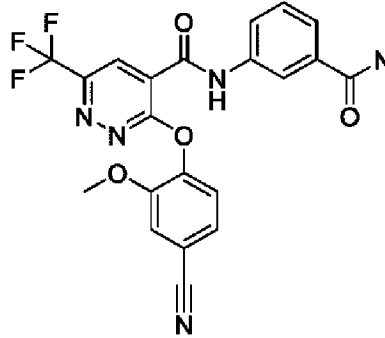
Таблица 23

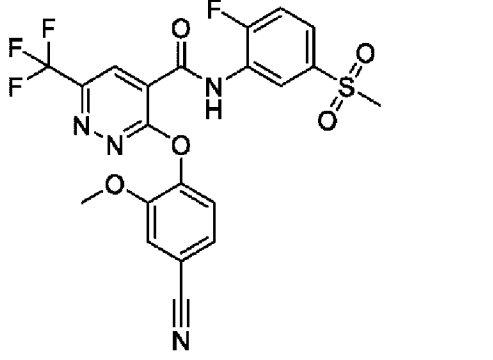
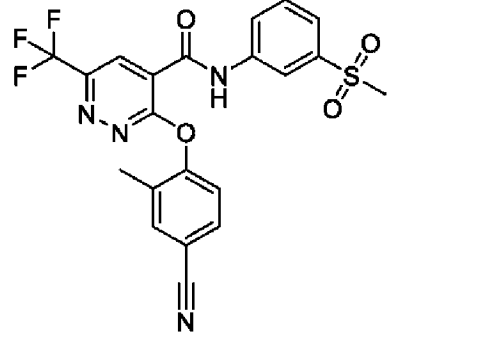
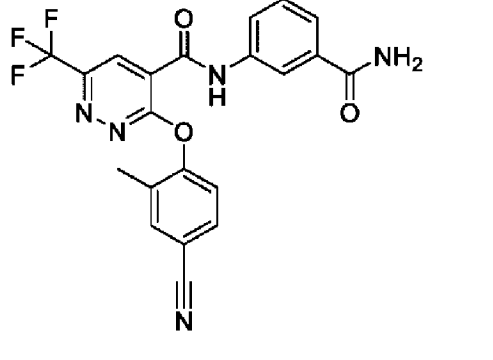
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
61	 <p>3-(3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,82-8,58 (м, 2H), 8,17 -8,00 (м, 1H), 7,62-7,42 (м, 2H), 7,40-7,11 (м, 3H), 2,13 (с, 3H). MS: m/z 409,1 [M+H] $^+$
62	 <p>3-(3-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,79-8,65 (м, 2H), 8,16-8,02 (м, 1H), 7,72 (дд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,50-7,35 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z найдено 429,0 [M+H] $^+$.
63	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$) δ 9,69 (с, 1H), 9,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 9,19 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=9,1, 4,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,7, 3,0 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=9,1, 7,5, 3,0 Гц, 2H), 1,54-1,40 (м, 1H).

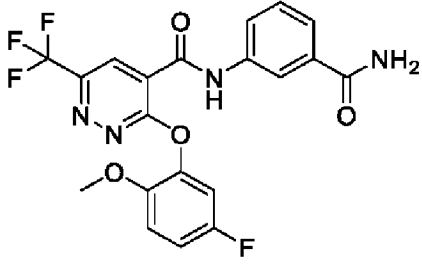
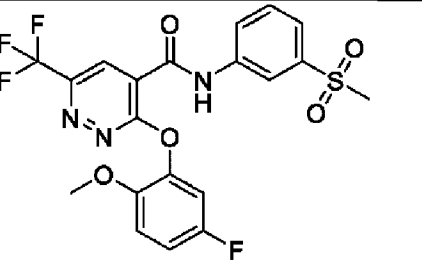
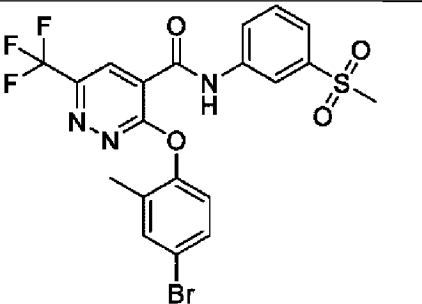
	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
64	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (дт, $J=7,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,69-7,58 (м, 1H), 7,41 (ддд, $J=9,1, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 3,24 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 488,4[M-H] $^+$
65	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,83-8,73 (м, 2H), 8,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,79-7,56 (м, 2H), 7,41 (ддд, $J=9,1, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 3,30 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 491,6[M+H] $^+$
66	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$) δ 9,76 (с, 1H), 9,13 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,78 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,52 (дд, $J=9,1,4,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=7,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,23 (ддд, $J=9,1, 7,5, 3,0$ Гц, 2H), 3,19 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 489,4[M-H] $^+$.

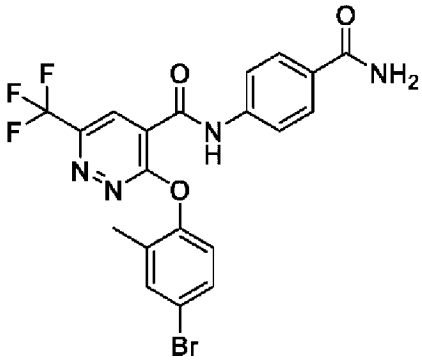
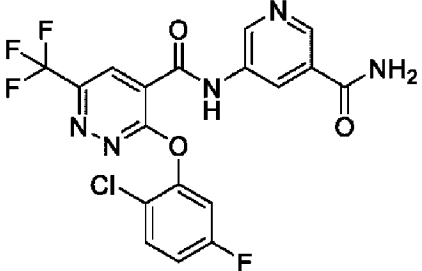
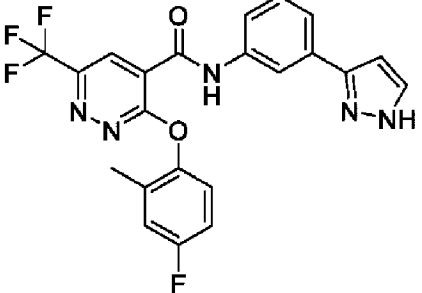
67	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,52 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,16 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=7,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,25-7,10 (м, 3H), 3,96 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 443,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
68	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(6-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,10 (с, 1H), 8,67 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 8,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=7,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=7,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=9,0, 7,5, 3,0$ Гц, 1H), 3,19 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 513,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
69	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,69 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,25 (дд, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=7,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=9,0, 7,5, 3,0$ Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,49 (с, 2H). LC-MS (способ 2): m/z 465,0, 367,0 $[\text{M}-\text{H}]^+$

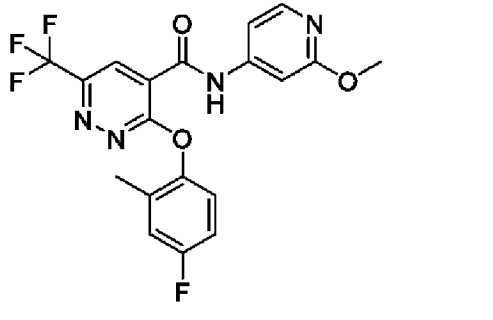
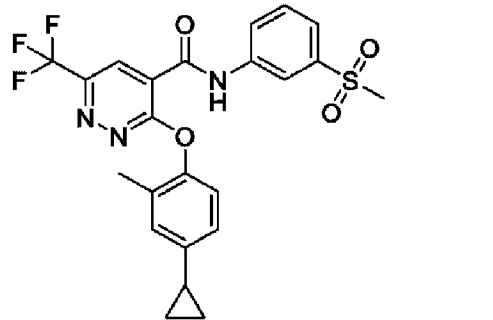
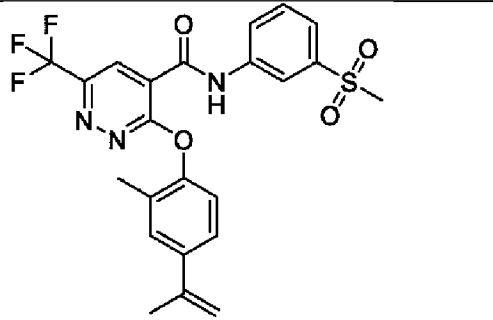
70	 <p>3-(5-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,95 (дт, $J=7,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,82-7,62 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=9,5, 2,7$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 468,4[M-H] $^+$
71	 <p>3-(5-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-фтор-5-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (с, 1H), 8,80-8,61 (м, 2H), 7,86 (ддд, $J=8,6, 4,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=10,5, 8,7$ Гц, 1H), 7,49-7,37 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=9,5, 2,7$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 486,4 [M-H] $^+$
72	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-фтор-5-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,73 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,86 (ддд, $J=8,7, 4,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,76-7,55 (м, 3H), 7,41 (ддд, $J=9,1, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 3,27 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 506,2[M-H] $^+$
73	 <p>3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (дт, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,81-7,59 (м, 4H), 7,33 (ддд, $J=9,0, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 3,24

	3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	(с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 488,3 [M-H] ⁺
74	 <p>3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(2-фтор-5-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,87 (ддд, J=8,6, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,51 (м, 3H), 7,34 (ддд, J=9,0, 8,1,3,0 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 506,2 [M-H] ⁺
75	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,29 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 3H), 7,59 (д, J=1,1Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,24 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 491,3 [M-H] ⁺
76	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(4-циано-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,18 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=20,7 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,0, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,1 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=15,6, 7,7 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,70 (с, 2H). LC-MS (способ 2): m/z 456,3[M-H] ⁺

77	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(2-фтор-5-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,93 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 9,15 (дд, $J=7,0$, 2,3 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,82 (ддд, $J=8,6$, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,13 (с, 3H). LCMS (способ 2): m/z 509,3[M-H] ⁺
78	 <p>3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,00-7,90 (м, 2H), 7,89-7,76 (м, 1H), 7,76-7,64 (м, 2H), 7,56(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 475,3[M-H] ⁺
79	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(4-циано-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,18 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,68 (дт, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,62-7,39 (м, 3H), 2,20 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 440,3[M-H] ⁺

80	 <p>N-(3-Карбамоилфенил)-3-(5-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,18 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,55-7,30(м, 3H), 7,29-7,15 (м, 2H), 3,70 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 449,3 $[\text{M-H}]^+$
81	 <p>3-(5-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,25 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,38 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97 (дт, $J=7,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 2H), 7,36 (дд, $J=8,7,2,7$ Гц, 1H), 7,30-7,14 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,25 (с, 3H). LC-MS (способ 2): 484,3 $[\text{M-H}]^+$
82	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,95 (дт, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,81-7,67 (м, 2H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 528,2, 530,2 $[\text{M-H}]^+$

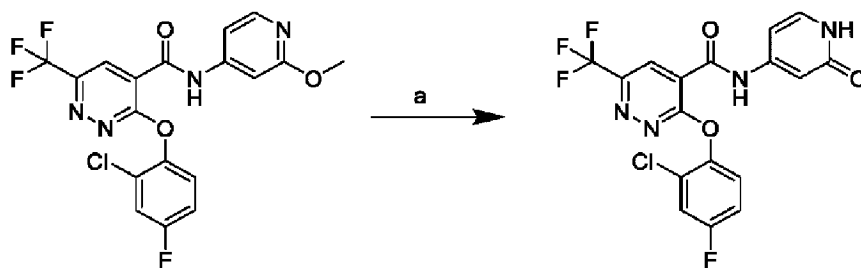
83	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(4-карбамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,08 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 3H), 7,81-7,70 (м, 2H), 7,62 (дд, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J =8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (т, J=9,0 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H). HPLC purity 100%. LC-MS (способ 2): 495,3, 497,3 [M+H] ⁺
84	 <p>N-(5-Карбамоилпиридин-3-ил)-3-(2-хлор-5-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,96 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,79- 7,57 (м, 3H), 7,34 (ддд, J=9,0, 8,1, 3,0 Гц, 1H). LC-MS (способ 2): m/z 454,3 [M+H] ⁺
85	 <p>N-(3-(1H-Пиразол-3-ил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,44 (с, 1H), 8,10 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,74-7,58 (м, 3H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 458,2 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,55

86	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метокси-пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,19-8,09 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 423,2 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,63
87	 <p>3-(4-Циклопропил-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,43 (с, 1H), 8,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,78 (ддд, J=7,8, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 7,00 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,72-0,64 (м, 2H). m/z 492,2 [M+H] $^+$
88	 <p>3-(2-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,44 (с, 1H), 8,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J=8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=7,8, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=15,7, 1,4 Гц, 1H), 6,35-6,20 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,88 (дд, J=6,5, 1,5 Гц, 3H). m/z 492,2 [M+H] $^+$

Пример 112

Соединение 89: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-

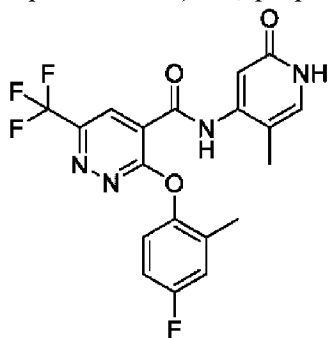
(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагент и условия: а) йодтриметилсилан, CH_3CN , 60°C , 24 ч

К раствору 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,117 г, 0,264 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,062 мл) при комнатной температуре. После полного добавления смеси йодтриметилсилана перемешивали при 60°C в течение 24 ч. По окончании этого периода смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали досуха, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Слои EtOAc объединяли и промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Смесь хроматографировали на SiO_2 с градиентом 0-15% EtOAc в DCM с получением 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,0416 г, 37%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=8,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=9,1, 5,2$ Гц, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 6,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=7,2, 2,1$ Гц, 1H). LC-MS (способ 2): m/z 427,0 $[\text{M-H}]^+$.

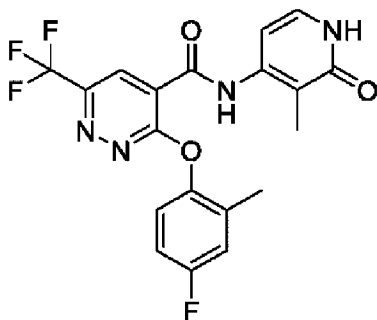
Соединение 90: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 89, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=8,9, 4,9$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=9,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,17 (тд, $J=8,6, 3,2$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,00 (с, 3H). LC-MS(способ 5): m/z 422,9 $[\text{M+H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,83$.

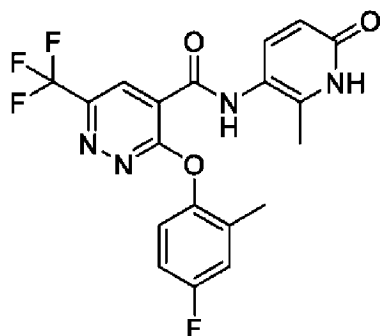
Соединение 91: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-метил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



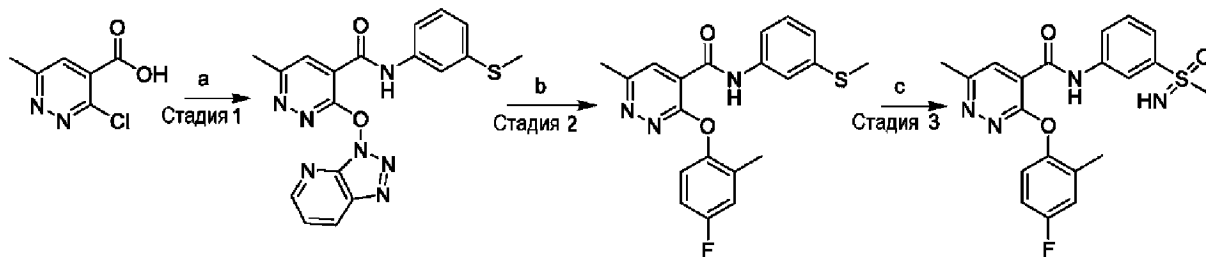
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 89, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,47 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,35 (дд, $J=8,6, 5,3$ Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,16 (тд, $J=8,6, 3,1$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,95 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,05$.

Соединение 92: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 89, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,43 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=9,0, 5,1$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=9,5, 3,0$ Гц, 1H), 7,16 (тд, $J=8,5, 3,2$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,85$.

Соединение 93: 3-(4-Фтор-2-метил-фенокси)-6-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) NATU , DCM , DIEA , комнатная температура, 18 ч; б) 4-

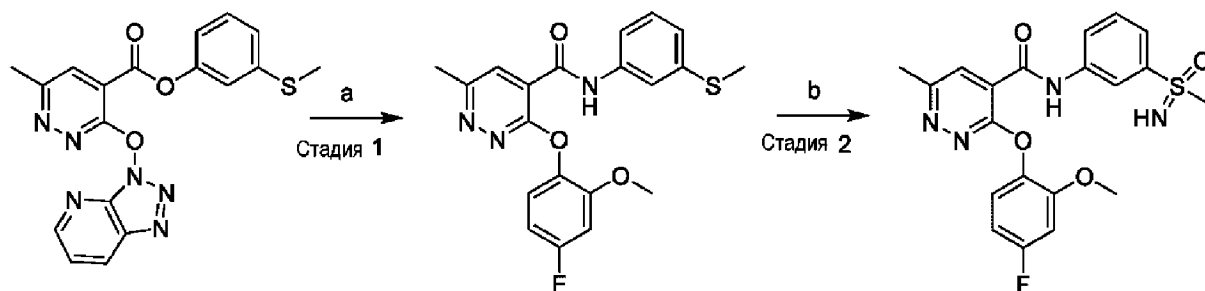
фтор-2-метил-фенол, Cs_2CO_3 , CH_3CN , комнатная температура, 16 ч; с) диацетоксидбензол, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH , комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1: 6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)пиридазин-4-карбоксамид. Смесь 3-(метилсульфанил)анилина (1,2 мл, 6,95 ммоль), 3-хлор-6-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,79 ммоль) растворяли в DCM (23,179 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре °C. Затем добавляли N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (НАТУ) (2,42 г, 6,37 ммоль) в одной порции. К вышеуказанной смеси добавляли N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (2,0 мл, 11,6 ммоль) по каплям в течение 2-3 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 (30 мл) и энергично перемешивали в течение 45 минут, затем экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до получения темно-коричневого неочищенного остатка. Очистка хроматографией с градиентным элюированием 0-50% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение 6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)пиридазин-4-карбоксамид (68,0%) (1,29 г, 2,23 ммоль, 39% Выход), выделенная примесь в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (с, 1H), 8,72 (дд, $J=4,5$, 1,4 Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,71 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,4$, 4,5 Гц, 1H), 7,46 (ддд, $J=8,1$, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (ддд, $J=7,9$, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). LC-MS(способ3): m/z 394,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,76$.

Стадия 2: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид. 6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)пиридазин-4-карбоксамид (68%, 0,25 г, 0,432 ммоль) и 4-фтор-2-метил-фенол (65 мг, 0,519 ммоль) суспендировали в безводном ацетонитриле (4,3211 мл) в атмосфере азота и обрабатывали карбонат цезия (0,282 г, 0,864 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и EtOAc (10 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Слои встряхивали и разделяли, затем водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (x1). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы. Вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом EtOAc и гептан (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (0,122 г, 71%) в виде желтого/коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,75 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,71 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,29 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=8,8$, 4,8 Гц, 1H), 7,09 (дт, $J=7,7$, 1,1 Гц, 2H), 7,05 (дд, $J=8,9$, 2,9 Гц, 1H), 7,00 (тд, $J=8,3$, 3,1 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). LC-MS(способ 3): m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=0,89$.

Стадия 3: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-метил-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]пиридазин-4-карбоксамид. 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (0,122 г, 0,318 ммоль) растворяли в метаноле (3,2 мл) и обрабатывали карбонатом аммония (0,046 г, 0,477 ммоль) и диацетоксийод-бензолом (0,236 г, 0,732 ммоль), каждый добавляли в одной порции. Через 60 минут добавляли еще карбонат аммония (0,046 г, 0,477 ммоль) и диацетоксийод-бензол (0,236 г, 0,732 ммоль). Еще через 2 часа при комнатной температуре смесь концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы. Очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом метанола в этилацетате с получением нечистого соединения, указанного в заголовке. Его дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gilson 6) с получением указанного в заголовке соединения (0,064 мг, 47%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,90 (ддд, $J=8,0, 2,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (ддд, $J=7,8, 1,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,11 (тд, $J=8,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,07-3,05 (м, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 415,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,55.

Соединение 94: 3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-6-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



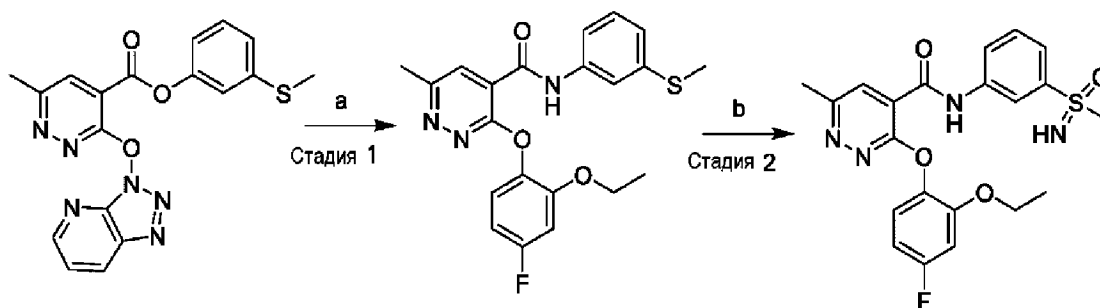
Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метоксифенол, Cs_2CO_3 , ацетонитрил, комнатная температура, 16 ч; б) диацетоксийод-бензол, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH, комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид. 6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)пиридазин-4-карбоксамид (68%, 0,500 г, 0,864 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенол (0,150 г, 1,04 ммоль) и карбонат цезия (0,563 г, 1,73 ммоль) суспендировали в безводном ацетонитриле (8,6 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл) и DCM (10 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Слои разделяли и водную фазу повторно экстрагировали DCM (10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое очищали колоночной хроматографией с градиентом (0-100%) этилацетата и гептана с получением указанного в заголовке соединения (0,320 г 88%) в виде розового кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9,84 (с, 1H), 8,18 (с,

1H), 7,71 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,1, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дт, J=4,6, 2,2 Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). LC-MS(способ 6): m/z 400,5 [M+H]⁺, (ESI+), RT=4,01.

Стадия 2- 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для стадии 3 соединения 93, с использованием 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,61 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 431,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,43.

Соединение 95: 3-(2-этокси-4-фторфенокси)-6-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



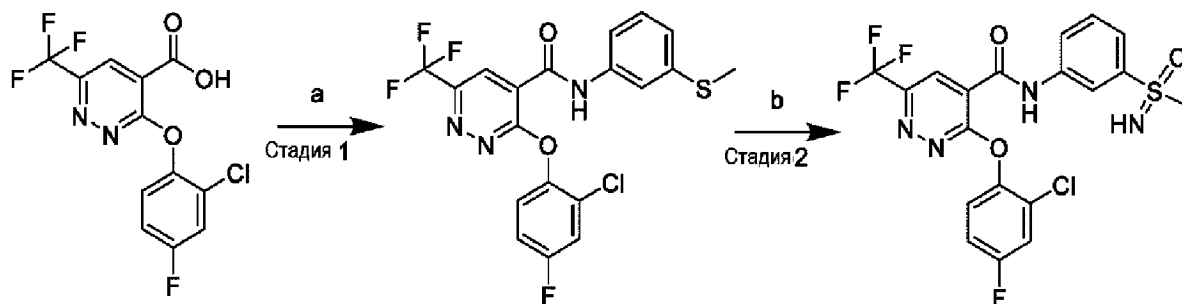
Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метоксифенол, Cs₂CO₃, ацетонитрил, комнатная температура, 16 ч; б) диацетоксид-бензол, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1-3-(2-этокси-4-фторфенокси)-6-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение (0,388 г, 99%) получали в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества способом, аналогичным описанному для стадии 2 соединения 93, но с использованием 2-этокси-4-фтор-фенола и 6-метил-N-(3-метилсульфанилфенил)-3-(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)пиридазин-4-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9,83 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,72 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,4, 5,7 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,29 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,00 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 414,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,90.

Стадия 2-3-(2-этокси-4-фторфенокси)-6-метил-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для стадии 3 соединения 93, с использованием 3-(2-этокси-4-фторфенокси)-6-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,82 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,97 (кв, J=7,0 Гц,

2H), 3,06 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS(способ 6): m/z 445,3 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,62.

Соединение 96: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



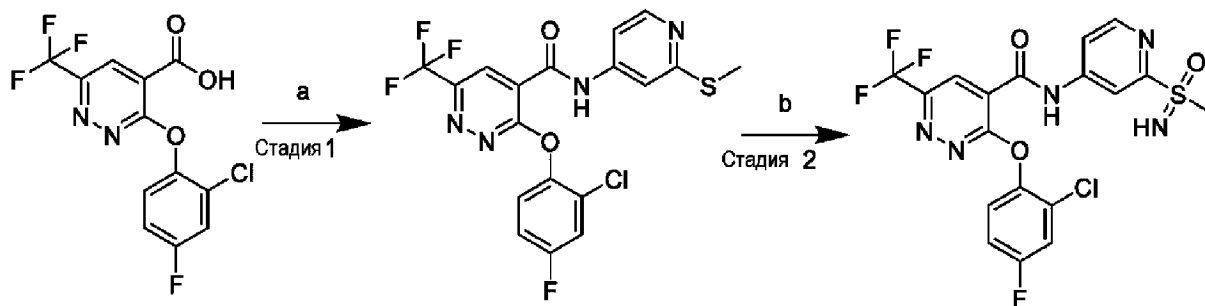
Реагенты и условия: а) 3-(метилтио)анилин, НАТУ, DMF, DIEA, комнатная температура, 18 ч; б) диацетоксид-бензол, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-[3-(метилсульфанил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. К смеси 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,297 ммоль), 3-(метилсульфанил)анилина (0,041 г, 0,356 ммоль), НАТУ (0,226 г, 0,594 ммоль) в DMF(3 мл) добавляли DIEA (0,129 мл, 0,743 ммоль) при 25°C и перемешивание продолжали в течение еще 2 ч при 25°C. В конце этого периода добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли и промывали 1M раствором LiCl (20 мл), затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Слой EtOAc сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенную смесь хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-60% EtOAc в гексане с получением 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-[3-(метилсульфанил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,086 г, 63,23%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,79-7,54 (м, 3H), 7,49-7,22 (м, 3H), 7,07 (ддд, J=7,8, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 456,3 [M-H]⁺.

Стадия 2: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-[3-(метилсульфанил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид 0,133 г, 0,291 ммоль) растворяли в метаноле (5,0 мл) и обрабатывали карбонатом аммония (0,42 г, 0,436 ммоль) и диацетоксид-бензолом (0,215 мг, 0,668 ммоль), каждый добавляли в одной порции. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. По окончании этого периода реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенную смесь хроматографировали на SiO₂, элюируя с градиентом 0-100% EtOAc в DCM, с получением 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,098 г, 69%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,35 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99-7,87 (м, 1H), 7,79-7,58 (м, 4H), 7,41 (ддд, J=9,1, 8,1, 3,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,07 (д, J=1,1 Гц, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 489,5

[M+H]⁺.

Соединение 97: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

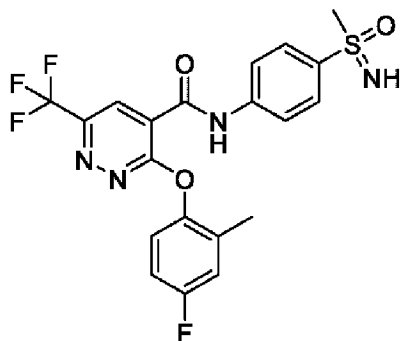


Реагенты и условия: а) 2-(метилтио)пиридин-4-амин, HATU, DMF, DIEA, комнатная температура, 18 ч; б) диацетоксид-бензол, (NH₄)₂CO₃, MeOH, комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-(метилтио)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение (0,0913 г, 45%) получали способом, аналогичным описанному для стадии 1 соединения 96, с использованием 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и 2-(метилтио)пиридин-4-амин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,42 (дд, J=5,6, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,1, 0,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,1, 4,9 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,7, 2,9 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 2,59 (с, 3H).

Стадия 2: 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение (0,0366 г, 42%) получали способом, аналогичным описанному для стадии 2 соединения 96. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,76-7,58 (м, 2H), 7,41 (ддд, J=9,1, 8,1, 3,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,16 (д, J=1,1 Гц, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 490,4 [M+H]⁺.

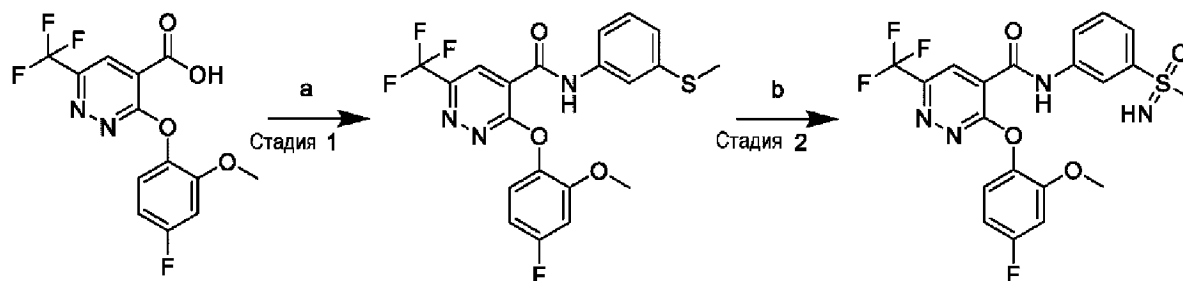
Соединение 98: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид получали способом, аналогичным описанному для стадии 2 соединения 96, с использованием 3-(4-

фтор-2-метилфенокси)-N-(4-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,99-7,85 (м, 4H), 7,35 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,08-3,00 (м, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 469,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,80$.

Соединение 99: 3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида

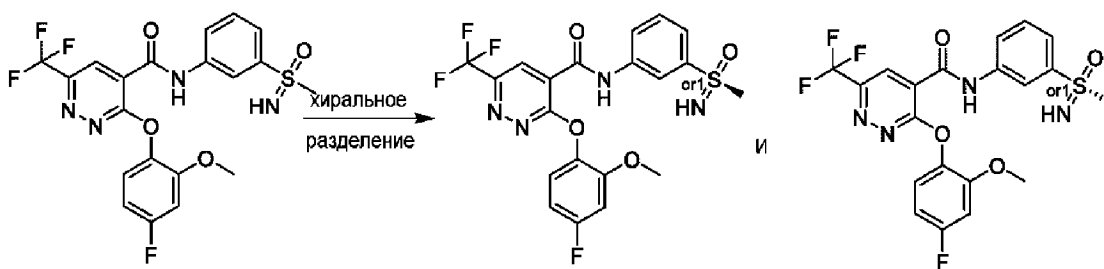


Реагенты и условия: 3-(метилтио)анилин, пропилфосфовый ангидрид (50% в EtOAc), DMAP, DIEA, DCM, комнатная температура, 3 ч; b) диацетоксид-бензол, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, MeOH, комнатная температура, 3 ч.

Стадия 1: 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1, с использованием 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и 3-(метилтио)анилина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,67 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). LC-MS (способ 1) m/z 453,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=4,87$.

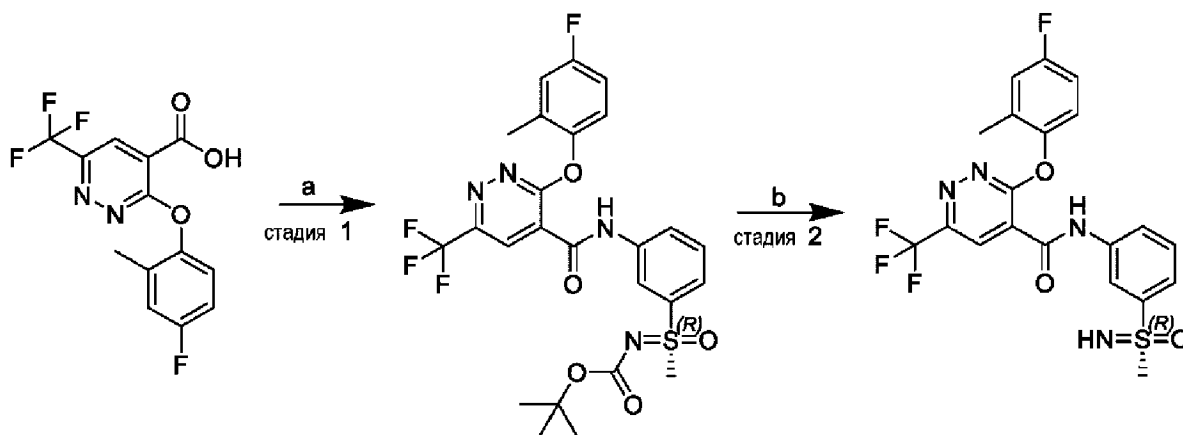
Стадия 2: 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для стадии 2 соединения 93, с использованием 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и диацетоксид-бенза с получением 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида в виде рацемической смеси. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,07 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 485,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,84$.

Соединения 100 и 101: Первый элюированный изомер и второй элюированный изомер



Рацемическая смесь соединения 99 очищали с помощью SFC с получением указанных в заголовке соединений: первого элюированного изомера (Соединение 100)- ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,95-7,90 (м, 1H), 7,72 (дт, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,07 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,09$ и второго элюированного изомера (Соединение 101)- ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,63 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 484,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,83$.

Соединение 102: (R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



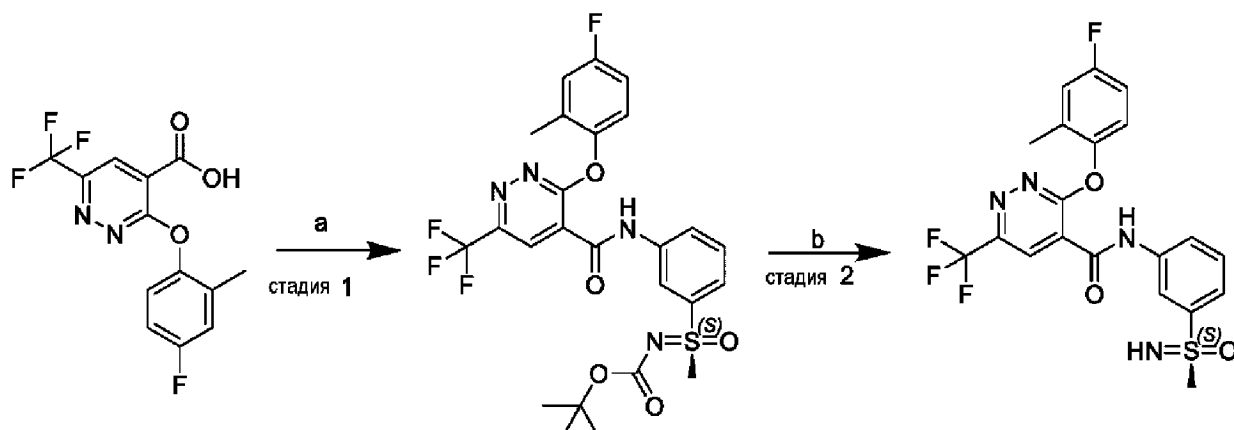
Реагенты и условия: а) *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [промежуточное соединение 72], NATU , DIEA , DMF , комнатная температура, 1 ч; б) 4M HCl в диоксане, DCM , комнатная температура, 2 ч.

Стадия 1: трет-бутил-(R)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат: К смеси 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,95 ммоль), *трет*-бутил-(R)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата [промежуточное соединение 72] (255 мг, 0,94 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (366 мг, 2,8 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N,N',N' -тетраметил- O -(7-азабензотриазол-1-ил)уран (719 мг, 1,8 ммоль) при 25°C в атмосфере газа азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и

экстрагировали ЕА. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали на SiO_2 с градиентом 0-60% EtOAc в петролейном эфире с получением *трет*-бутил-(*R*)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (510 мг, 94%) в виде желтого масла. LC-MS: m/z 591,0 $[\text{M}+23]^+$.

Стадия 2: (*R*)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-*N*-(3-(*S*-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. К смеси *трет*-бутил-(*R*)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (0,510 г, 0,89 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4М, 3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюируя $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% NH_3) 0~45%) с получением (*R*)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-*N*-(3-(*S*-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,300 г, 71%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,20 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (т, $J=4$ Гц, 1H), 7,98-7,87 (м, 1H), 7,73 (дт, $J=8$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (т, $J=8$ Hz), 7,35 (дд, $J=8$ Гц, 4 Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=8$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,16 (тд, $J=8,4$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,11-3,02 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS (ESI): m/z 469,1 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 103: (*S*)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-*N*-(3-(*S*-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



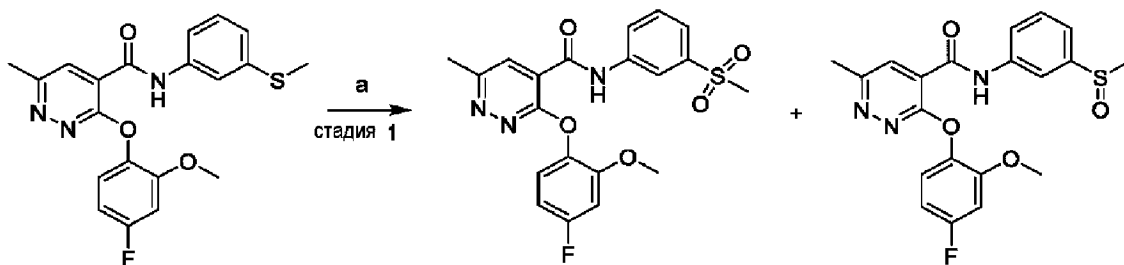
Реагенты и условия: а) *трет*-бутил-(*S*)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат [промежуточное соединение 71], HATU, DIEA, DMF, комнатная температура, 1 ч; б) 4М HCl в диоксане, DCM, комнатная температура, 2 ч.

Стадия 1: *трет*-бутил-(*S*)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат. К смеси 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,350 г, 1,1 ммоль), *трет*-бутил-(*S*)-((3-аминофенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (0,298 г, 1,1 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,428 г, 3,3 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (0,839 г, 2,2

ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (элюируя EA/PE 0~60%) с получением *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (0,550 г, 87%) в виде желтого масла. LC-MS: m/z найдено 591,0 [M+23]⁺.

Стадия 2: (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. К смеси *трет*-бутил-(S)-((3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)фенил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (0,550 г, 0,96 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4M, 3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюируя ACN/H₂O (0,1% NH₃) 0~45%) с получением (S)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,305 г, 67%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (т, J=4 Гц, 1H), 7,98-7,87 (м, 1H), 7,73 (дт, J=8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8 Hz), 7,35 (дд, J=8 Гц, 4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,11-3,02 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS: m/z найдено 469,1[M+1]⁺.

Соединения 104 и 105: 3-(4-Фтор-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)пиридазин-4-карбоксамид и 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфинилфенил)пиридазин-4-карбоксамид



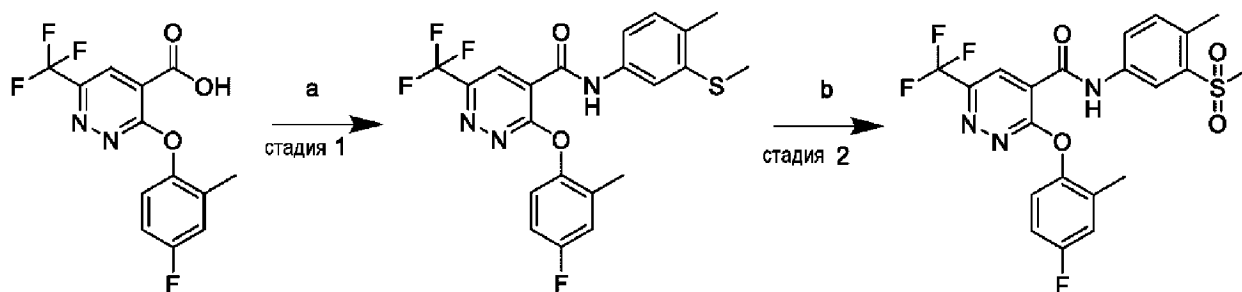
Реагенты и условия: Оксон, MeOH, комнатная температура, 16 ч

Раствор 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (0,130 г, 0,325 ммоль) в метаноле (3,25 мл) обрабатывали оксоном (0,109 г, 0,716 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли еще оксон (0,109 г, 0,716 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 6 ч при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь DCM (25 мл) и насыщ. раствором NaHCO₃ (25 мл). Слои разделяли и водную фазу повторно экстрагировали DCM (25 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до бледно-желтого твердого вещества. Материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ способ 1 с

получением

3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфонилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (0,087 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,10 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 3H), 7,76 (дт, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,47 (дд, $J=8,7$, 5,6 Гц, 1H), 6,84-6,74 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,76 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=2,78$ и второго указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-метил-N-(3-метилсульфинилфенил)пиридазин-4-карбоксамид (0,015 г, 10%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,13 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,31 (дд, $J=8,8$, 5,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=10,7$, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (тд, $J=8,5$, 2,9 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,60 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 416,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,45$.

Соединение 106: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



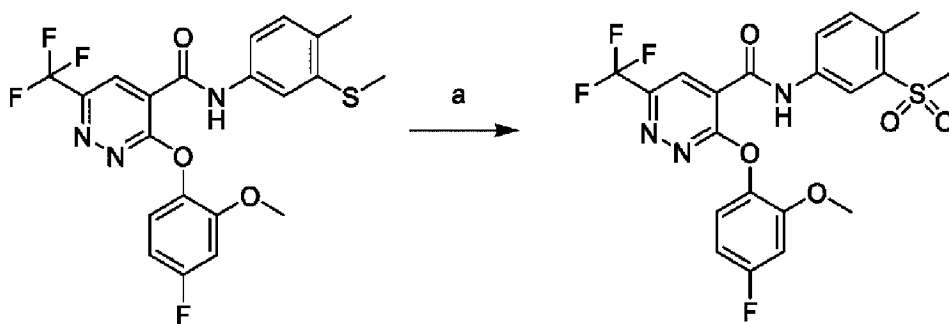
Реагенты и условия: а) 4-метил-3-(метилтио)анилин, пропилфосфоновый ангидрид (50% в EtOAc), DMAP, DIEA, DCM, комнатная температура, 3 ч; б) Оксон, MeOH , комнатная температура, 16 ч.

Стадия 1: 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 1, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и 4-метил-3-(метилтио)анилина. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,9$, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,5$, 3,0 Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5$, 3,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z 451,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=5,05$.

Стадия 2: 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединений 104 и 105, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид и избытка оксона. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=9,0$, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,4$, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5$, 3,1 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z 451,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=5,05$.

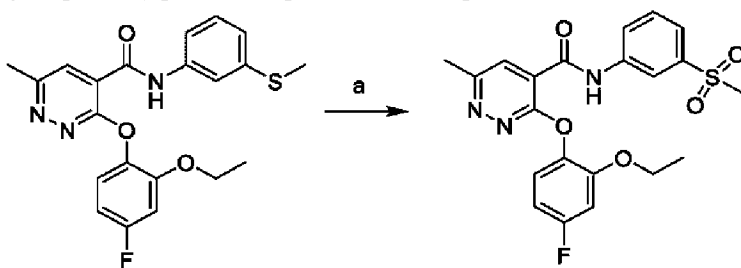
Соединение 107: 3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(4-метил-3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: Оксон, MeOH, комнатная температура, 16 ч

3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(4-метил-3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид получали способом, аналогичным описанному для соединения 1, с использованием 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты и 4-метил-3-(метилтио)анилина, и использовали на следующей стадии. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединений 104 и 105, с использованием 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(4-метил-3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,62 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z 500,1 [M+H] $^+$, (ESI $^+$), RT=4,33.

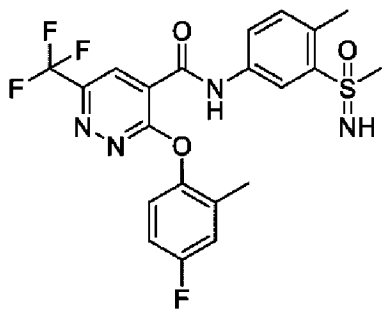
Соединение 108: 3-(2-этоксифторфенокси)-6-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: Оксон, MeOH, комнатная температура, 16 ч

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединений 104 и 105, с использованием 3-(2-этоксифторфенокси)-6-метил-N-(3-(метилтио)фенил)пиридазин-4-карбоксамид и избытка оксона. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,82 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,97 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS(способ 6): m/z 446,3 [M+H] $^+$, (ESI $^+$), RT=2,97.

Соединение 109: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

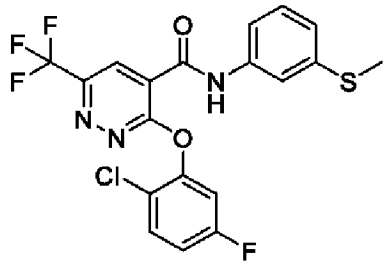
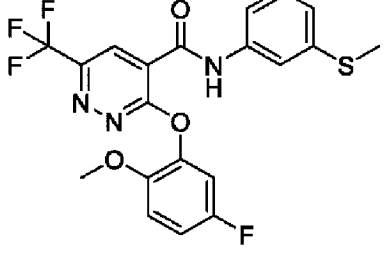
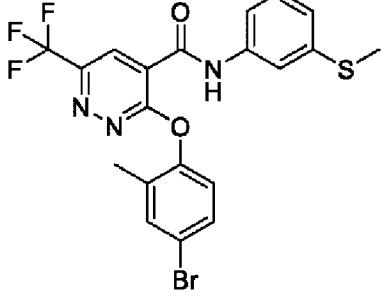


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для стадии 3 соединения 93, с использованием 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(4-метил-3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,34 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,5, 2,9$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,5, 3,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). LC-MS(способ 1): m/z : 482,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=4,01$.

Соединения 110-113, перечисленные в таблице 24, синтезировали с использованием способа, аналогичного описанному для стадии 1 соединения 59, с использованием карбоновых кислот с соответствующим замещенным арил или гетероарил-анилином.

Таблица 24

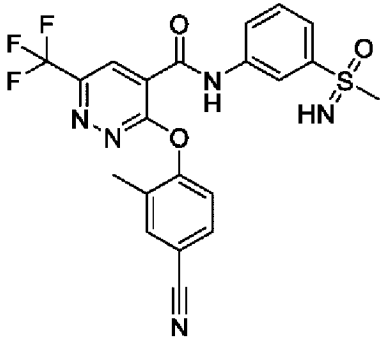
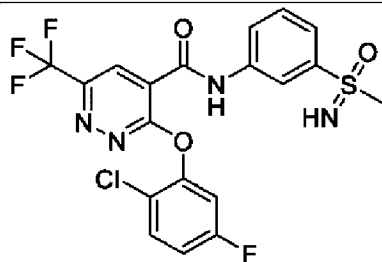
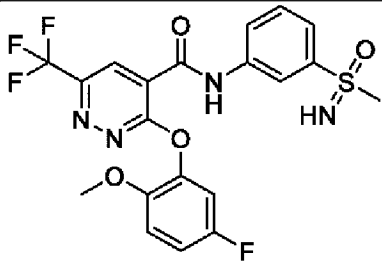
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
110	<p>3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=2,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,55(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,29 (м, 2H), 7,08 (ддд, $J=7,7, 1,9, 1,1$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

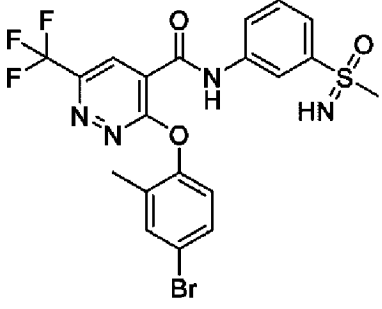
111	 <p>3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,42 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,70 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=9,0, 5,5$ Гц, 1H), 7,45-7,27 (м, 3H), 7,17-7,06 (м, 2H), 2,52 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 456,2 $[\text{M}-\text{H}]^+$
112	 <p>3-(5-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,69 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,70 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 3H), 7,13-6,94 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).
113	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,90 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,65 (дт, $J=12,5, 2,0$ Гц, 2H), 7,56-7,22 (м, 4H), 7,07 (дт, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Соединения 114-117, перечисленные в таблице 25, синтезировали с использованием способа, аналогичного описанному для стадии 3 соединения 93, с использованием соответствующих замещенных соединений, перечисленных в таблице 24.

Таблица 25

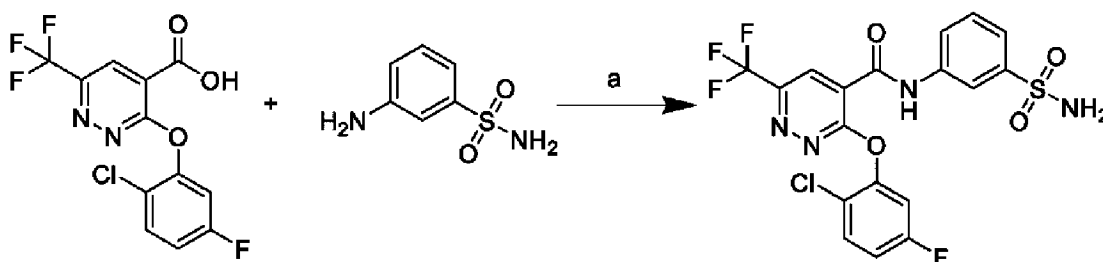
Соединение	Структура и название	Аналитические данные
------------	----------------------	----------------------

114	 <p>3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,34 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,92 (ддд, $J=9,3, 2,2, 1,1$ Гц, 2H), 7,84 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,08 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,20 (с, 3H). LC-MS (способ 2): 474,5[M-H] $^+$
115	 <p>3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 11,23 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,69 -7,58 (м, 2H), 7,34 (ддд, $J=9,0, 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=23,2$ Гц, 1H), 3,11 (с, 3H). LC-MS(способ 2): m/z 487,3 [M-H] $^+$
116		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,36 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,77-7,57 (м, 2H), 7,36 (дд, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,30-7,16 (м, 2H), 4,28 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,08 (д, $J=1,1$ Гц, 3H). LC-MS(способ 2): m/z 483,3[M-H] $^+$

117	 <p>3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,35 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,92 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=7,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,52 (ддд, $J=8,6, 2,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,07 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,14 (с, 3H). LC-MS (способ 2): 529,2, 531,3 [M+H] $^+$
-----	---	---

Пример 113

Соединение 118: 3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



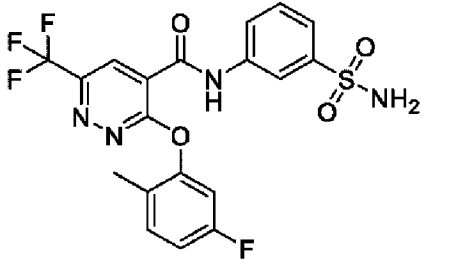
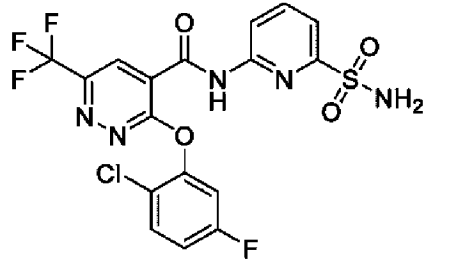
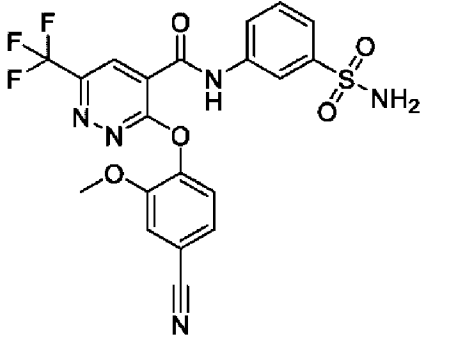
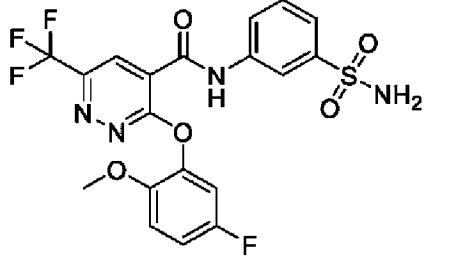
Реагенты и условия: EDC, пиридин, комнатная температура, 16 ч.

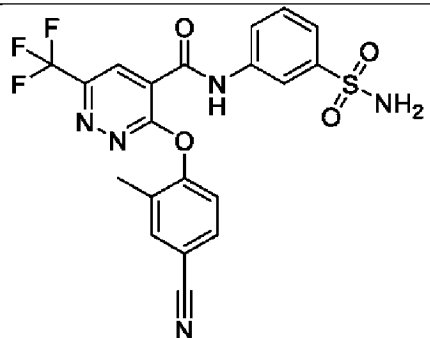
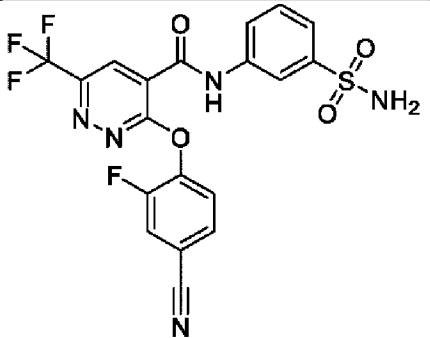
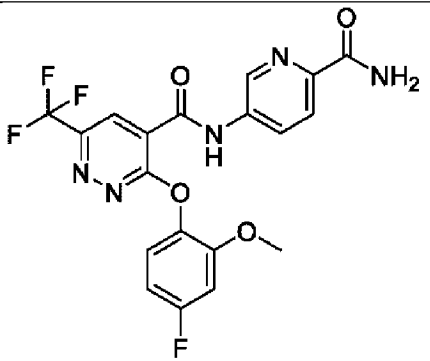
Смесь 3-(2-хлор-5-фторфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,316 ммоль), 3-аминобензол-1-сульфонамида (0,082 г, 0,481 ммоль) и EDC (0,0667 г, 0,348 ммоль) в пиридине (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество хроматографировали на SiO₂ с градиентом 0-100% EtOAc в гексане с получением 3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,086 г, 55,41%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,18 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,30 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,83 (дт, $J=6,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=9,0, 5,7$ Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,46 (с, 2H), 7,33 (ддд, $J=9,0, 8,1, 3,0$ Гц, 1H). LC-MS (способ 1): m/z 489,4 [M-H] $^+$.

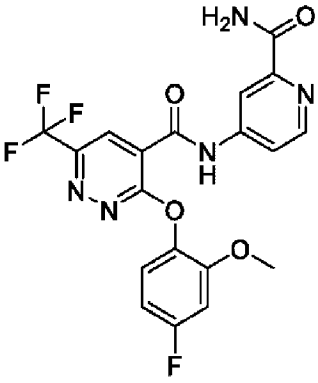
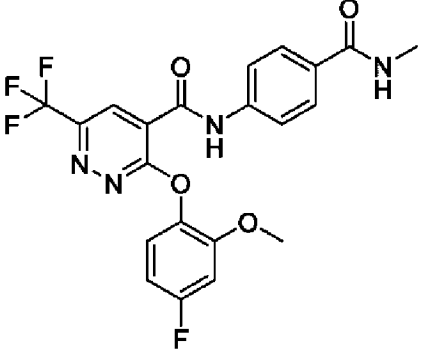
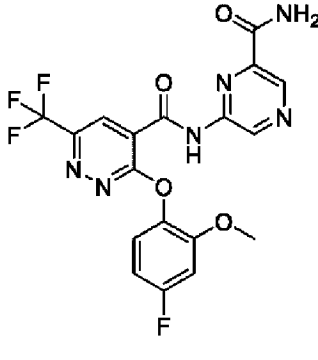
Соединения 119-129, перечисленные в таблице 26, синтезировали с использованием способа, аналогичного описанному для соединения 118, с использованием соответствующих карбоновых кислот с замещенным арил или гетероарил-анилином.

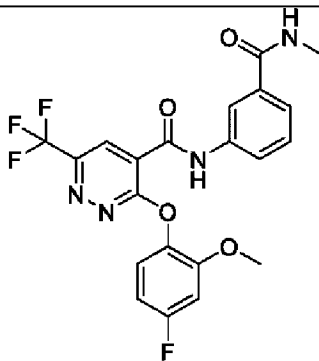
Таблица 26

Соединение	Структура и название	Аналитические данные
------------	----------------------	----------------------

119	 <p>3-(5-Фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,22 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,36 (кв, J=1,4 Гц, 1H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,51 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,35 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H). LC-MS (способ 1): m/z 469,1 [M-H] ⁺
120	 <p>3-(2-хлор-5-фторфенокси)-N-(6-сульфамоилпиридин-2-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,83 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,19 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,65 (м, 2H), 7,56 (д, J=28,7 Гц, 3H), 7,39-7,25 (м, 1H)
121	 <p>3-(4-циано-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,29 (кв, J=1,4 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 4H), 7,46 (с, 2H), 3,78 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 492,4 [M-H] ⁺
122	 <p>3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,15 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,30 (кв, J=1,4 Гц, 1H), 7,90-7,78 (м, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,36 (дд, J= 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,30-7,13 (м, 2H), 3,70 (с,

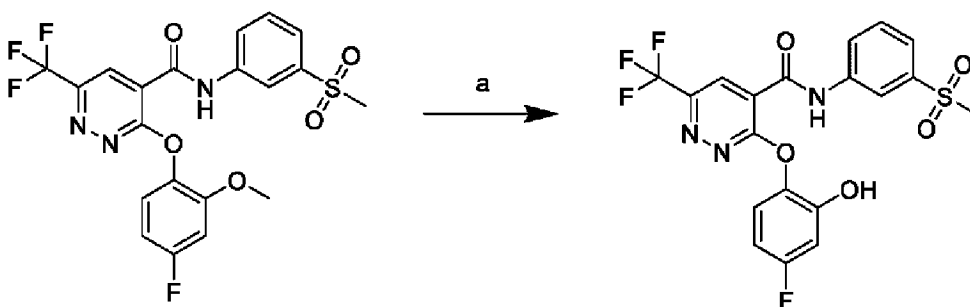
	3-(5-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	3H). LC-MS (способ 2): 485,3 [M-H] ⁺
123	 <p>3-(4-циано-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,38-8,33 (м, 1H), 7,99 (дд, J=2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,94-7,84 (м, 2H), 7,74-7,58 (м, 3H), 7,52 (с, 2H), 2,25 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 476,3[M-H] ⁺
124	 <p>3-(4-циано-2-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,23 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,19 (дд, J=10,4, 1,9 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,47 (с, 2H).
125	 <p>N-(6-Карбамоилпиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 452,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=2,96

	(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
126	 <p>N-(2-Карбамоилпиридин-4-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,4, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z: 452,1 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,03
127	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(4-(метилкарбамоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44-8,35 (м, 1H), 7,94-7,83 (м, 2H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,78 (д, J=4,5 Гц, 3H). LC-MS (способ 5): m/z 464,9 [M+H] ⁺ , (ESI+), RT=3,95
128	 <p>N-(6-Карбамоилпиридазин-2-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,54 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). LC-MS(способ 5): m/z 452,9 [M+H] ⁺ RT=3,80

	карбоксамид	
129	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилкарбамоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,54- 8,43 (м, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,60(д, J =7,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,78 (д, J=4,5 Гц, 3H). LCMS (способ 5): m/z:464,9[M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,98

Пример 114

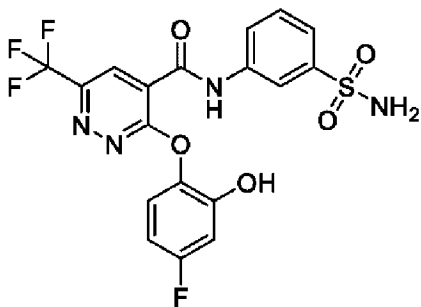
Соединение 130: 3-(4-Фтор-2-гидроксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: Трихлорборан (1,0М в DCM), тетрабутиламмония иодид, DCM, 0°C.

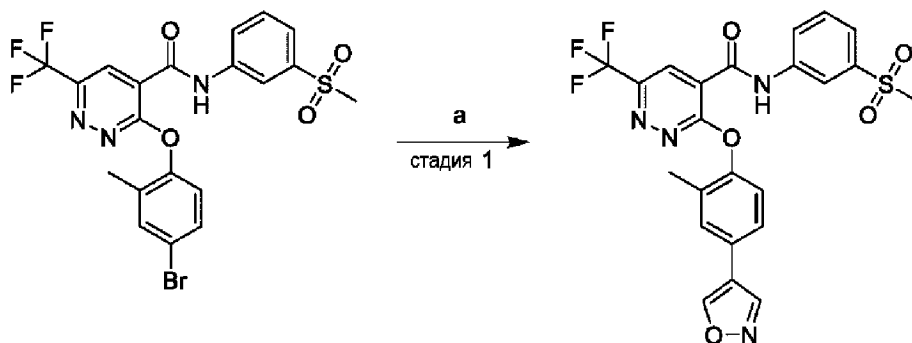
Трихлорборан (1,0М в DCM, 1,0 мл, 1,03 ммоль), тетрабутиламмония иодид (42 мг, 0,113 ммоль) и 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (50 мг, 0,103 ммоль) перемешивали в сухом DCM-безводный (0,515 мл) при 0°C в течение 1 ч, охлаждали на ледяная баня. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом EtOAc в гептане. Фракции с продуктом объединяли и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (0,014 мг, 28%) в виде белого твердого вещества, и повторно очищали с помощью препаративной LC. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,42 (ушир.с, 1H), 10,42 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,96 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,30 (дд, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 6,71-6,63 (м, 1H), 3,23 (с, 3H). (LC-MS (способ 5): m/z 472,0 [M+H] $^+$, (ESI+), RT=3,94.

Соединение 131: 3-(4-Фтор-2-гидроксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение 3-(4-фтор-2-гидроксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,020 г, 66%) получали в виде белого твердого вещества способом, аналогичным описанному для соединения 130, но начиная с 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,15 (ушир.с, 1H), 10,32 (ушир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 7,84 (дт, $J=6,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 7,30 (дд, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H). LC-MS (способ 6): m/z : 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 132: N-(3-Метансульфонилфенил)-3-[2-метил-4-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

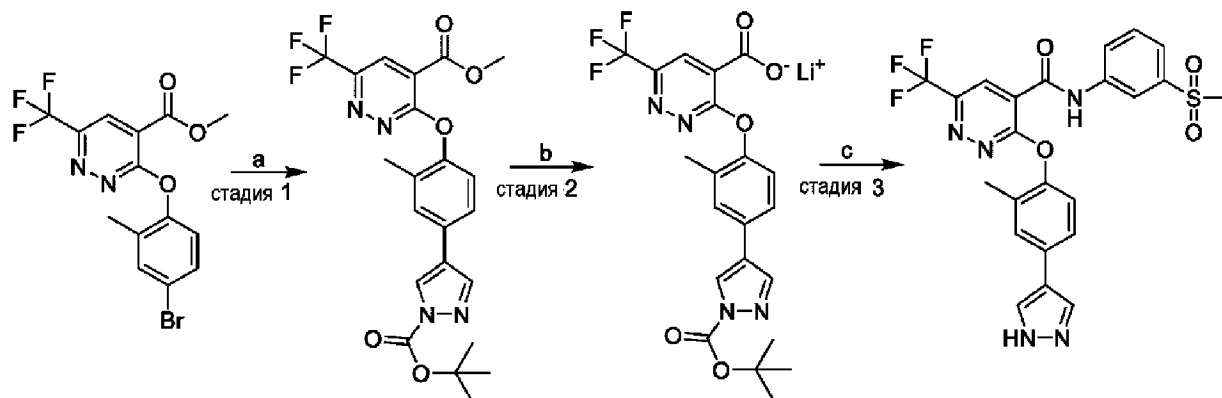


Реагенты и условия: KF, 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-оксазол, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, DMF, 60°C .

Раствор KF (0,0164 г, 0,283 ммоль) в H_2O (0,200 мл) добавляли в раствор 3-(4-бром-2-метилфенокси)-N-(3-метансульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,050 г, 0,094 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-оксазола (0,022 г, 0,113 ммоль) в DMF (3 мл) при комнатной температуре. Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 10 мин, к указанной выше смеси добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,008 г, 10% моль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. По окончании этого периода, смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и 1M LiCl (20 мл). Слой EtOAc сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь хроматографировали на SiO_2 с градиентом 0-20% EtOAc в DCM с получением N-(3-

метансульфонилфенил)-3-[2-метил-4-(1,2-оксазол-4-ил)фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,021 г, 44%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01-7,89 (м, 1H), 7,81-7,61 (м, 4H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). LC-MS (способ 2): m/z 517,3 $[\text{M-H}]^+$.

Соединение 133: 3-[2-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xphos, 1,4-диоксан, H_2O , 40°C; б) LiOH, THF, H_2O , комнатная температура; в) (i) DMAP, DIEA, 3-(метилсульфонил)анилин, 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc, DCM, комнатная температура; (ii) 4 M HCl в диоксане, комнатная температура.

Стадия 1: метил-3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат.

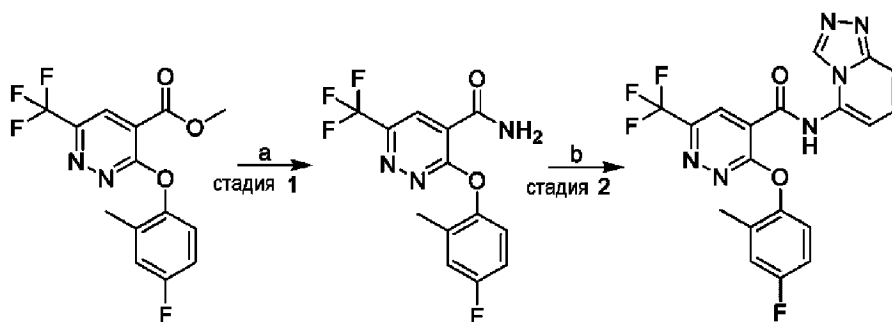
Суспензию метил-3-(4-бром-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (100 мг, 0,256 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (75 мг, 0,256 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,0128 ммоль) и Xphos (6,1 мг, 0,0128 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали азотом и перемешивали при 40°C в течение 18,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% EtOAc в гептане и промывали с использованием 0-60% MeOH в DCM (на колонке Biotage Sfar 10 г, соединение загружали в сухом виде на силикагель, с использованием DCM) с получением метил-3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (75,0%) (46 мг, 28%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,64-1,56 (м, 9H). LC-MS (способ 3): m/z 379,2 $[\text{M+H}]^+$, (ESI+), RT=1,03.

Стадия 2: 3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат, литиевая соль.

К смеси метил-3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (75%, 46 мг, 0,0721 ммоль) в THF (0,6 мл) : воде (0,1 мл) добавляли гидроксид лития (4,5 мг, 0,180 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата, литиевой соли (85,0%) (40 мг, 0,0723 ммоль, 100% Выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC-MS (способ 1): m/z 365,05 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=0,97. Это вещество использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 3. К перемешиваемому раствору 3-[4-(1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-ил)-2-метил-фенокси]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат литиевой соли (40 мг, 0,0850 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,030 мл, 0,170 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2,1 мг, 0,0170 ммоль) в DCM (0,6 мл) добавляли 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,061 мл, 0,102 ммоль) по каплям при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут. Впоследствии добавляли 3-(метилсульфонил)анилин (17 мг, 0,102 ммоль) в одной порции и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь повторно обрабатывали 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,061 мл, 0,102 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амином (0,030 мл, 0,170 ммоль), затем DMF (0,1 мл) для облегчения растворения. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,061 мл, 0,102 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь повторно обрабатывали N-этил-N-изопропил-пропан-2-амином (0,030 мл, 0,170 ммоль), N, N-диметилпиридин-4-амином (2,1 мг, 0,0170 ммоль) и 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (50%, 0,061 мл, 0,102 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли 4 М HCl в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (3x 20 мл), объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью способа получения 1, концентрировали в вакууме и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения 3-[2-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)фенокси]-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (6,0 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (с, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,15 (с, 3H). LC-MS (способб): m/z 518,3 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=2,94.

Соединение 134: 3-(4-Фтор-2-метил-фенокси)-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

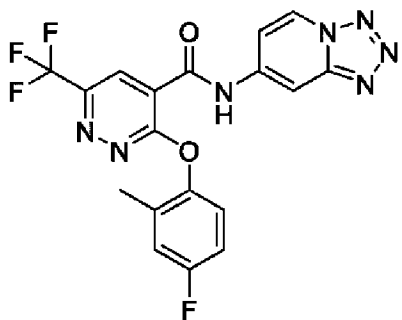


Реагенты и условия: а) гидроксид аммония (25%), 65°C; б) BrettPhos Pd G3,5-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 1,4-диоксан, карбонат цезия, 90°C.

Стадия 1. 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид
Суспензию метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (300 мг, 0,908 ммоль) в гидроксиде аммония (25%, 1,9 мл, 45,4 ммоль) перемешивали при 65°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и суспензию фильтровали и промывали водой (5 мл x 2), сушили в высоком вакууме при 40°C в течение 2 ч с получением неочищенного продукта. Очистка с использованием способа получения Р3 с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 8,21 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H). LC-MS (способ 6): m/z 316,1[M+H]⁺, (ESI+), RT=2,95.

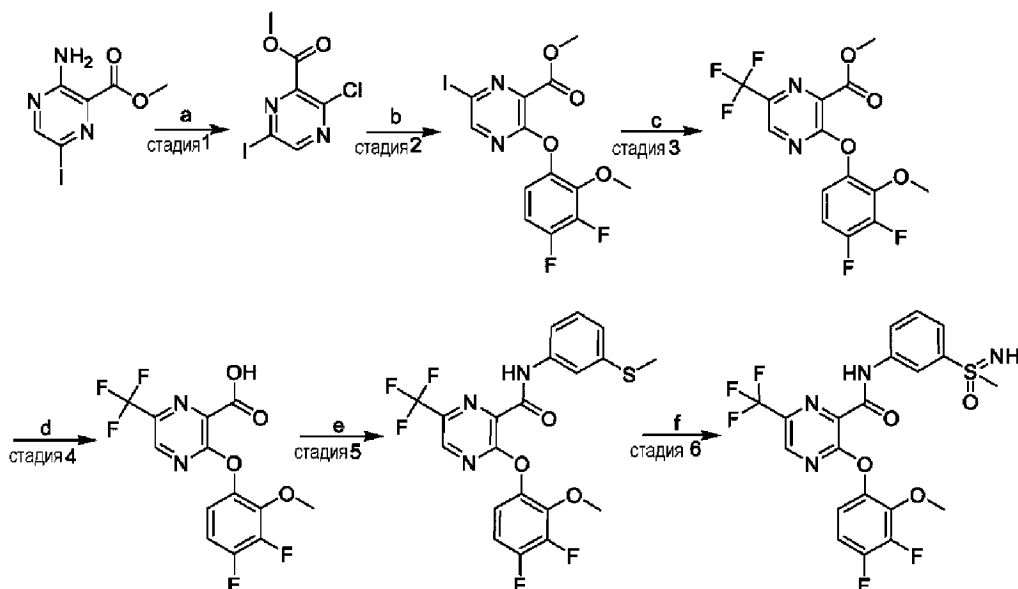
Стадия 2. 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид: Смесь BrettPhos Pd G3 (29 мг, 0,0317 ммоль), 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (100 мг, 0,317 ммоль) и 5-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (94 мг, 0,476 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, затем добавляли карбонат цезия (207 мг, 0,634 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный остаток, очищали с использованием препаративной LC способ Р1 с получением указанного в заголовке соединения (95,0%) (13 мг, 9,3%) в виде желтого твердого вещества, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,1, 7,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,27 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 2H), 7,17 (тд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H). LC-MS (способ 4): m/z 433,2 [M+H]⁺, (ESI+), RT=2,89.

Соединение 135: 3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(тетразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Смесь BrettPhos Pd G3 (29 мг, 0,0317 ммоль), (100 мг, 0,317 ммоль) и 7-бромтетразоло[1,5-а]пиридина (95 мг, 0,476 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем карбонат цезия (207 мг, 0,634 ммоль) добавляли в одной порции, суспензию дегазировали в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целит, промывали MeOH (5 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной LC (способ P1) с получением желаемого продукта (63 мг) с примесями. Впоследствии вещество повторно очищали способом получения P3 с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 9,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,61-8,53 (м, 1H), 7,45 (дд, J=7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,3, 2,9 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H). LCMS (способ 5) m/z 434,1 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=4,08.

Соединение 136: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(трифторметил)пиразин-2-карбоксамид (метилсульфонимидоил)фенил]



Реагенты и условия: а) тетрахлорид титана, *трет*-бутил нитрит, DCM, 0°C; б) 3,4-дифтор-2-метокси-фенол, K₂CO₃, ацетонитрил, 60°C; в) CuI, TBAI, метил дифтор(фторсульфонил)ацетат, DMF, 70°C; д) LiOH, THF/H₂O, комнатная температура; е) NATU, DIEA, 3-(метилсульфанил)анилин, DMF, комнатная температура; ф) (NH₄)₂CO₃,

(диацетоксиидо)бензол, MeOH, комнатная температура

Стадия 1: метил-3-хлор-6-иод-пиразин-2-карбоксилат: К раствору метил-3-амино-6-иодопиразин-2-карбоксилата (100 мг, 0,358 ммоль) в DCM-безводный (1,5 мл) при 0°C добавляли тетрахлорид титана (38 мкл, 0,358 ммоль) и красный раствор перемешивали в течение 5 минут перед добавлением *трет*-бутил нитрита (90%, 95 мкл, 0,717 ммоль), раствору давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 30 минут добавляли тетрахлорид титана (38 мкл, 0,358 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч перед анализом с помощью LCMS. Воду добавляли осторожно (~5 мл) и раствор экстрагировали DCM (~3×5 мл). Органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и растворитель удаляли в вакууме с получением метил-3-хлор-6-иод-пиразин-2-карбоксилата (90,0%) (103 мг, 0,311 ммоль, 87% Выход) в виде бледно-желтого масла. Вещество использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 2: метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиразин-2-карбоксилат: Смесь 3,4-дифтор-2-метокси-фенола (62 мг, 0,387 ммоль), метил-3-хлор-6-иод-пиразин-2-карбоксилата (110 мг, 0,369 ммоль) и K₂CO₃ (76 мг, 0,553 ммоль) в ацетонитриле-безводный (1,5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фазовый сепаратор и промывали DCM (3x 10 мл), концентрировали в вакууме и очищали с помощью FCC (10 г силикагель; 0-100% МТВЕ в в гептанах). Фракции продукта (один пик на следе) выпаривали в вакууме с получением метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиразин-2-карбоксилата (82,0%) (55 мг, 0,107 ммоль, 29% Выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,10-6,97 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85-3,83 (м, 3H) m/z: 423,0 [M+H]⁺, (ESI+), RT=0,95 LCMS способ 2.

Стадия 3: метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоксилат: К смеси метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-иод-пиразин-2-карбоксилата (55 мг, 0,130 ммоль), иодида меди (37 мг, 0,195 ммоль) и N, N, N-трибутилбутан-1-аминий йодида (ТВАИ) (19 мг, 0,0521 ммоль) в DMF-безводный (0,5 мл) под N₂ добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (0,083 мл, 0,651 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при этой температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (5 x), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме до метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоксилата (90,0%) (36 мг, 0,0890 ммоль, 68% Выход) в виде темно-коричневого маслянистого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (с, 1H), 6,99-6,95 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,78-3,74 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CD₃OD) δ -68,23, -140,04 - -141,07 (m), -154,06 - -155,17 (m).

Стадия 4: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоновая кислота: К смеси метил-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоксилата (39 мг, 0,106 ммоль) в THF (0,3 мл) : воде (0,1 мл) добавляли LiOH (21 мг, 0,848 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 38 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 1М HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x 40 мл), пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Продукт использовали на следующей стадии без каких-либо дополнительных очисток.

Стадия 5: 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид: Смесь 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоновой кислоты (28 мг, 0,0800 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (DIEA) (0,028 мл, 0,160 ммоль), HATU (36 мг, 0,0959 ммоль) и 3-(метилсульфанил)анилина (13 мг, 0,0959 ммоль) в DMF (0,1969 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 30 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Соединение очищали с помощью FCC с использованием 0-100% EtOAc в гептане на силикагеле (на колонке Biotage Sfar 10 г, влажная загрузка соединения с использованием DCM) с получением 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид (55,0%) (68 мг, 0,0793 ммоль, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. m/z: 472,1 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,07 LCMS способ 2

Стадия 6: 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид: К суспензии 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенокси)-N-(3-метилсульфанилфенил)-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид (60%, 68 мг, 0,0866 ммоль) в метаноле (1 мл), добавляли (диацетокси)бензол (64 мг, 0,199 ммоль) и (NH₄)₂CO₃ (12 мг, 0,130 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью способа получения 1. Фракции упаривали в вакууме с получением 3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид (99,0%) (10 мг, 0,0203 ммоль, 23% Выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (с, 1H), 8,54 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,69 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 3,90 (д, J=1,7 Гц, 3H), 3,20 (с, 3H). m/z: 501,3 [M-H]⁻, (ESI-), RT=3,07 LCMS способ 4.

Пример 115

Профилирование соединения на Na_v1.8 - клеточная линия Na_v1.8 человека - анализ SyncroPatch384PE

Соединения тестировали на рекомбинантных человеческих стабильно трансфицированных Na_v1.8 клетках НЕК с использованием системы SyncroPatch384PE, автоматического пэтч-кламп устройства. Клетки культивировали при 37°C/5% CO₂ в среде DMEM, дополненной GlutaMAX I, NEAA 1%, FBS 10% и засеянной во флаконы T175. Клетки культивировали при 30°C за сутки до регистрации натриевых токов. В день регистрации клетки отделяли с помощью 0,05% трипсина-EDTA, ресуспендировали в бессывороточной среде DMEM и помещали в предварительно охлажденную камеру 6°C

для клеток SyncroPatch384PE и встряхивали при 200 об/мин. Внутриклеточный раствор (IC), содержал в мМ: 10, CsCl; 110, CsF; 20, EGTA; 10, HEPES. Внеклеточный раствор (EC) содержал в мМ: 140, NaCl; 4, KCl; 5, глюкоза; 10, HEPES; 2, CaCl₂; 1, MgCl₂. Промывочный раствор содержал в мМ: 40, NMDG; 100, NaCl; 4, KCl; 10, глюкоза; 10, HEPES; 5, CaCl₂; 1, MgCl₂.

Соединения тестировали в четырех повторах в 0,1% DMSO и 0,03% плуроновой кислоте. Соединения разводили 1:3,33 в растворе EC для получения 10-точечной кривой концентрация-эффект, охватывающей диапазон конечной концентрации из 10-0,0002 мкМ на аналитическом планшете. Соединения с низкой активностью нМ повторно тестировали с использованием более низкого диапазона концентраций (1-0,00002 мкМ). Каждый планшет содержал тетракаин и другое соединение в качестве положительных контролей. На одном планшете тестировали до 7 соединений. Тетракаин 150 мкМ и 0,1% DMSO использовали в качестве высокого и низкого контроля соответственно.

Записи пэтч-клампов целых клеток проводили в соответствии со стандартной процедурой Nanion для SyncroPatch384PE®. Клетки удерживали при потенциале удержания -120 мВ. Применяли стадию деполяризации до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P1), затем стадию гиперполяризации до -100 мВ в течение 100 мс. Перед переходом к -100 мВ в течение 20 мс применяли стадию инактивации при -40 мВ в течение 10 сек, затем стадию до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P2), а затем обратно до -100 мВ в течение 30 мс. Интервал развертки составлял 15 сек с частотой дискретизации 10 кГц. После установления конфигурации целых клеток в EC осуществляли две стадии промывки эталонным буфером для стабилизации базового уровня. Затем с помощью SynchronPatch в каждую лунку наносили соединения и ток регистрировали в течение пяти минут в EC с последующим применением тетракаина для достижения полной блокировки в конце эксперимента. Активность соединений оценивали по двум показаниям, блок в состоянии покоя (измерение P1) или блок в инактивированном состоянии (измерение P2) для получения значений IC₅₀. Значения нормализовали до высокого (тетракаин) и низкого (DMSO) контролей.

В Таблице 27 показана активность соединений против Na_v1.8 человека, где «А» представляет IC₅₀ менее или равный 200 нМ, «В» представляет IC₅₀ от более 201 нМ до менее или равного 500 нМ, «С» представляет IC₅₀ от более 501 нМ до менее или равного 1000 нМ, «D» представляет IC₅₀ от более 1001 нМ до менее или равного 5000 нМ, «Е» представляет IC₅₀ более 5001 нМ.

Таблица 27

Соединение	P1 IC ₅₀	P2 IC ₅₀	Соединение	P1 IC ₅₀	P2 IC ₅₀
1	A	A	67	E	E
2	B	A	68	E	E
3	B	D	69	E	E
4	E	E	70	C	C

5	C	D	71	E	E
6	D	B	72	A	A
7	D	C	73	B	B
8	D	D	74	A	C
9	E	D	75	A	A
10	E	E	76	A	A
11	D	D	77	B	B
12	D	D	78	E	E
13	A	A	79	B	B
14	B	B	80	C	C
15	E	D	81	B	D
16	D	D	82	A	A
17	C	B	83	A	A
18	D	C	84	E	E
19	D	D	85	E	E
20	C	C	86	C	C
21	C	C	87	A	A
22	D	D	88	A	A
23	B	B	89	D	D
24	A	A	90	E	E
25	A	A	91	E	E
26	A	A	92	E	E
27	A	A	93	D	E
28	D	D	94	D	E
29	E	E	95	E	E
30	E	E	96	B	C
31	E	E	97	D	D
32	E	E	98	E	E
33	A	A	99	A	A
34	A	A	100	A	A
35	A	A	101	A	A
36	B	C	102	C	B
37	A	A	103	E	B
38	D	D	104	E	E

39	A	A	105	E	E
40	D	E	106	B	B
41	D	E	107	A	A
42	A	A	108	E	E
43	C	D	109	B	B
44	B	C	110	E	E
45	B	B	111	E	E
46	E	E	114	A	A
47	A	A	116	B	B
48	C	D	117	A	A
49	A	A	118	A	A
50	A	A	119	C	C
51	A	A	121	A	A
52	E	E	122	C	B
53	A	A	123	A	A
54	D	D	125	A	B
55	D	D	126	A	A
56	E	E	127	C	C
57	E	E	128	E	E
58	B	B	129	B	B
59	C	B	130	E	D
60	D	D	131	B	C
61	E	E	132	B	A
62	E	E	133	E	E
63	B	C	134	E	E
64	A	A	135	A	C
65	C	C	136	A	A
66	E	D			

D. Примеры четвертого набора соединений

Пример 116

Способы получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, используемых в их синтезе, представлены в общих схемах синтеза и конкретных процедурах синтеза ниже. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. В противном случае их получение является простым и известно

среднему специалисту в данной области, либо на них есть ссылка или описание в настоящем документе. Аббревиатуры соответствуют аббревиатурам, приведенным в ACS Style Guide. «Сухая» стеклянная посуда означает высушенную в печи/эксикаторе. Растворители были степени ACS, если не указано иное.

Все реакции проводили в высушенной пламенем или в печи стеклянной посуде под положительным давлением сухого азота или сухого аргона и перемешивали магнитным способом, если не указано иное. Химические вещества приобретали у обычных коммерческих поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. Выходы не оптимизировали. Названия химических соединений были сгенерированы с помощью программы ChemDraw Professional 19.1, доступной от PerkinElmer или ChemAxon.

Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) с использованием пластин с силикагелем 60 F254 0,25 мм, приобретенных у EMD MILLIPORE™. Очистку осуществляли с помощью автоматической системы флэш-хроматографии CombiFlash NextGen 300 или очищали с использованием одного из способов препаративной ВЭЖХ, упомянутых ниже.

Способ получения 1 (P1): Кислотный ранний способ

Очистку (METCR/Prep004) (P1) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 2 (P2): Кислотный стандартный способ

Очистку (METCR/Prep001) (P2) LC осуществляли с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 3 (P3): Щелочной ранний способ

Очистку (METCR/Prep002) (P3) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 10% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 10-95% В в течение 13,89 мин и выдерживали в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Способ получения 4 (P4): Щелочной стандартный способ

Очистку (METCR/Prep003) (P4) LC осуществляли с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм x 100 мм, 5 мкм; температура: комнатная температура), с вводимым объемом 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин при 30% В (А=0,2% гидроксид аммония в воде; В=0,2% гидроксид аммония в ацетонитриле) в течение 0,55 мин, затем градиент 30-95% В в течение 10,45 мин и выдерживали в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Gilson.

Аналитические данные LCMC собирали с использованием одного из следующих способов.

Способ 1 (M1): Кислотный способ IPC (METCR1410 - MS17, MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1410) (M1) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2,1 мм x 50 мм, 5 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин и выдерживали в течение 0,39 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 2(M2):

Данные масс-спектрометрии собирали с использованием жидкостного хроматографа сверхвысокого давления Waters Acquity H-класса, соединенного с масс-спектрометром Waters Acquity TQD. Для выделения и разделения проб использовали колонку Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм). Соединения элюировали из колонки с использованием 10 минутного линейного градиента растворителя: 0-0,5 мин, 5% В; 0,5-6,5 мин, 100% В, 6,5-7,5 мин; 100% В, 7,5-8,1 мин; 5% В, 8,1-10 мин; 5% В. Скорость потока растворителя составляет 0,45 мл в минуту. Растворитель А представлял собой воду и растворитель В представлял собой ацетонитрил. Масс-спектры собирали в режиме положительных или отрицательных ионов со следующими параметрами: капиллярное напряжение 2,5 кВ; напряжение пробоотборного конуса 25 В; температура источника 140 С; температура десольватации 400 С; десольватация азота при 800 л/час.

Способ 3 (M3): Щелочной способ IPC (MET-uPLC-AB-2005 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uPLC/AB2005) (M14) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® BEH TM C18 (2,1 мм x 30 мм, 1,7 мкм; температура 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 1,0 мл/мин и градиентом 1-100% В (А= 2 мМ бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-1% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,4 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон

спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 4 (M4): Кислотный способ окончательного анализа (METCR-uPLC-AB101 - MSQ1, MSQ2, MSQ4)

Аналитическую (MET/uPLC/AB101) (M4) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм, данные ELS собирали с помощью детектора Waters ACQUITY ELS при наличии данных. Масс-спектры получали с помощью Waters SQD или Waters ACQUITY QDA. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Способ 5 (M5): Кислотный способ окончательного анализа (METCR1416 - MS18, MS19)

Аналитическую (MET/CR/1416) (M5) ВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2,1 мм x 100 мм, 3 мкм; температура: 40°C), с вводимым объемом 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в воде; В=0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в течение 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора SPD-M20A PDA, диапазон спектра: 210-400 нм. Масс-спектры получали с помощью детектора 2010EV. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Способ 6 (M6): Щелочной способ окончательного анализа (MET-uPLC-AB105 - MS16, MSQ5)

Аналитическую (MET/uHPLC/AB105) (M8) СВЭЖХ-МС осуществляли с использованием колонки Waters uPLC® ВЕНТМ C18 (2,1 мм x 100 мм, 1,7 мкм колонка; температура: 40°C), с вводимым объемом 1 мкл и при скорости потока 0,6 мл/мин и градиентом 5-100% В (А=2 мМ бикарбоната аммония в воде, забуференный до pH 10; В=ацетонитрил) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин. УФ-спектры записывали при 215 нм с помощью детектора Waters ACQUITY PDA, диапазон спектра: 200-400 нм. Масс-спектры получали с помощью масс-детектора Waters Quattro Premier XE или Waters SQD2. Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Хиральное разделение SFC осуществляли с использованием следующего способа:

колонка: Daicel CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм внутренний диаметр, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂/ MeOH [0,2% NH₃ (7M Раствор 7M в MeOH)]=70/30; скорость потока: 60 г/мин; 214 нм. Температура: 35°C.

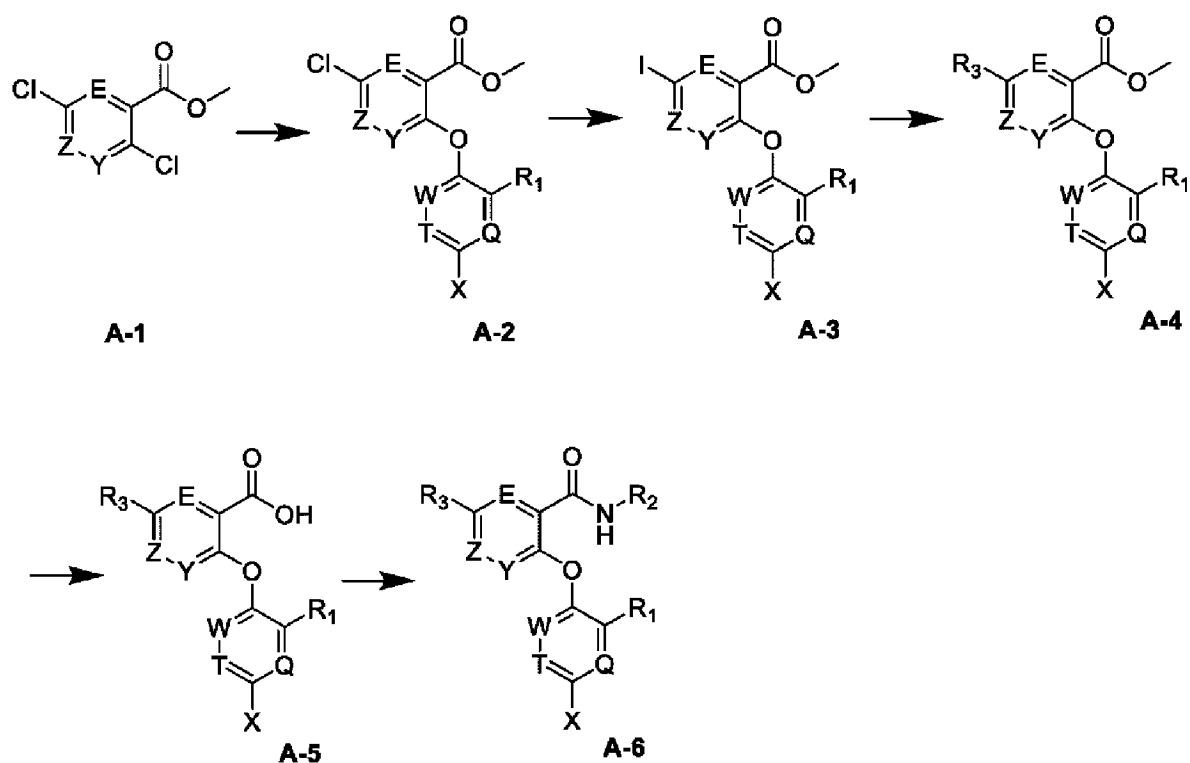
Если не указано иное, спектры ¹H спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали на спектрометре Bruker™ 300 МГц, или 500 МГц, 400 МГц или 250 МГц на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц. Химические сдвиги δ указаны в частях на миллион (ppm) относительно TMS и откалиброваны с использованием остаточного недеитерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Для обозначения мультиплетностей и общих назначений используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), ддд (дублет дублет дублетов), дт (дублет триплетов), дкв (дублет квартетов), геп (гептет), м (мультиплет), пент (пентет), тд (триплет дублетов), квд (квартет дублетов), каж. (кажущийся) и ушир. (уширенный). Постоянные спин-спинового взаимодействия J указаны с точностью до 0,1 Гц.

Пример 117

Общие схемы синтеза

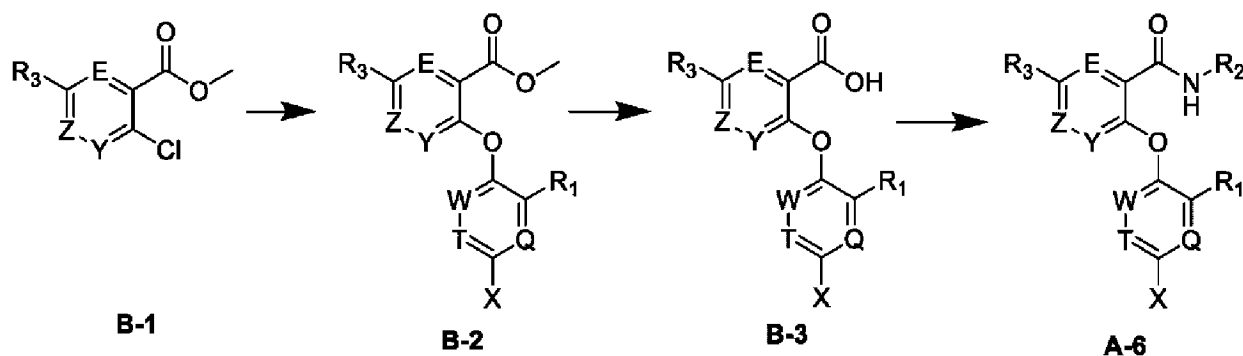
Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на нижеследующих схемах и примерах. Настоящее изобретение далее предоставляет способы получения соединений структурной формулы I, как определено выше. В некоторых случаях порядок проведения описанных выше схем реакций может быть изменен для облегчения протекания реакции или во избежание образования нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры представлены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения раскрытого изобретения.

Схема А



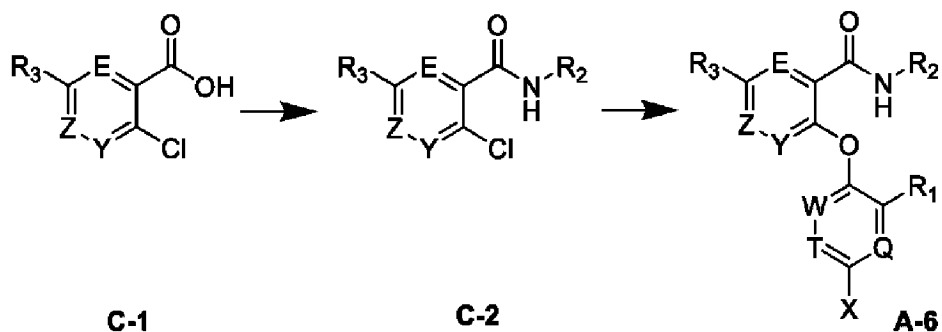
Соединения формулы A-6 могут быть синтезированы в ходе пятистадийного линейного синтеза, начиная со сложного эфира дихлоркарбоновой кислоты A-1 путем нуклеофильного замещения Cl, соединенного с карбоновой кислотой, с использованием различных замещенных фенолов в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaN, KN или других органических оснований, для получения промежуточных соединений типа A-2. Промежуточные соединения типа A-2 далее обрабатывали HI (50%), HI (57%) или HI (40%) с получением промежуточных соединений типа A-3. Различные замещенные группы R₃ могут быть введены либо посредством Pd-опосредованного, либо Cu-опосредованного сочетания с промежуточными соединениями типа A-3. Карбоновую кислоту промежуточных соединений типа A-5 можно получить гидролизом сложноэфирных промежуточных соединений типа A-4 с использованием основания, такого как водный раствор NaOH, KOH или LiOH. Альтернативно, промежуточные соединения типа A-5 можно получить обработкой промежуточных соединений A-4 водным раствором 1-6 н. HCl. Карбоновые кислоты (A-5) могут быть активированы до хлорангидрида и связаны с R₂NH₂ или карбоновые кислоты (A-5) могут быть связаны с R₂NH₂ с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, NATU, TBTU, EDC или T₃P, в органических растворителях и основании, например DIEA, Et₃N, DMAP или пиридин, с получением A-6.

Схема В



Альтернативно, соединения формулы А-6 могут быть получены нуклеофильным замещением Cl промежуточных соединений типа В-1 с использованием различных замещенных фенолов в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KN или других органических оснований, для получения промежуточных соединений типа В-2. Карбоновую кислоту промежуточных соединений типа В-3 можно получить гидролизом сложноэфирных промежуточных соединений типа В-2 с использованием основания, такого как водный раствор NaOH, KOH или LiOH. Альтернативно, промежуточные соединения типа В-3 можно получить обработкой промежуточных соединений В-2 водным раствором 1-6 н. HCl. Карбоновые кислоты (В-3) могут быть активированы до хлорангирида и связаны с R_2NH_2 или карбоновые кислоты (В-3) могут быть связаны с R_2NH_2 с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, NATU, TBTU, EDC или T_3P , в органических растворителях и основании, таких как DIEA, Et_3N , DMAP или пиридин, с получением А-6.

Схема С

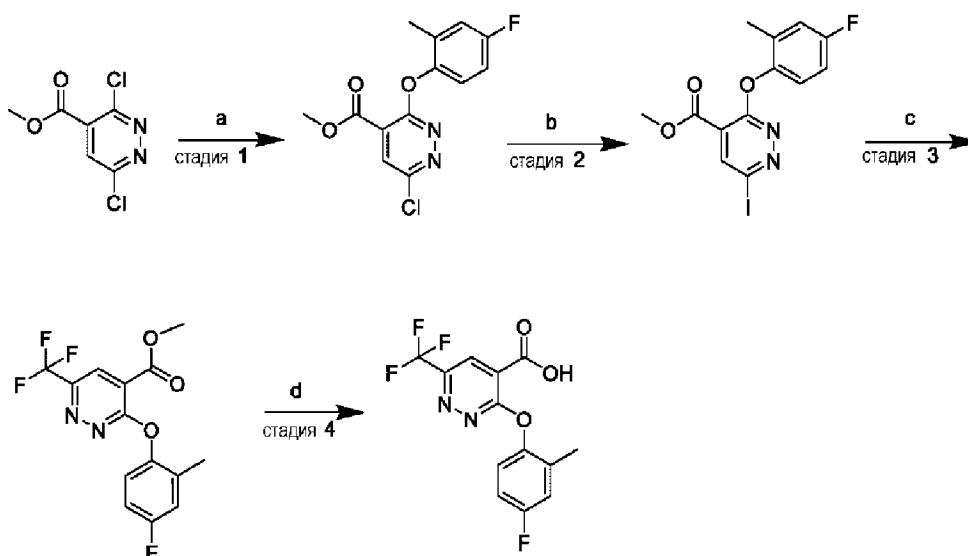


Альтернативно соединения типа А-6 также можно получить путем активации карбоновых кислот (С-1) до хлорангирида и связывания с R_2NH_2 или карбоновые кислоты (С-1) могут быть связаны с R_2NH_2 с использованием стандартных агентов, связывающих амиды, без ограничения, NATU, TBTU, EDC или T_3P , в органических растворителях и основании, таких как DIEA, Et_3N , DMAP или пиридин, с получением С-2. Соединения типа А-6 можно получить обработкой промежуточных соединений типа С-2 различными фенолами в присутствии основания, например, NaH, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DIEA или Et_3N , с использованием органических растворителей.

Пример 118

Специфический синтез:

Промежуточное соединение 1: 3-(4-Фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



Реагенты и условия: Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метоксифенол, K_2CO_3 , CH_3CN , $60^\circ C$, 7 ч; б) $HI(55\%)$, $40^\circ C$, 24 ч; в) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат, $TBAI$, CuI , DMF , $90^\circ C$, 2 ч; д) $LiOH$, THF , H_2O , комнатная температура, 24 ч.

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метилфенокси)пиридазин-4-карбоксилат.

Смесь 4-фтор-2-метилфенола (3,01 г, 23,8 ммоль), метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (4,70 г, 22,7 ммоль) и карбоната калия (4,71 г, 34,1 ммоль) в ацетонитриле (47 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали $MeCN$ (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 15% $EtOAc$ в гептане давала указанное в заголовке соединение метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат (95,0%) (4,10 г, 58%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,26 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). LC-MS: m/z : 297/299 $[M+H]^+$.

Стадия 2: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилат.

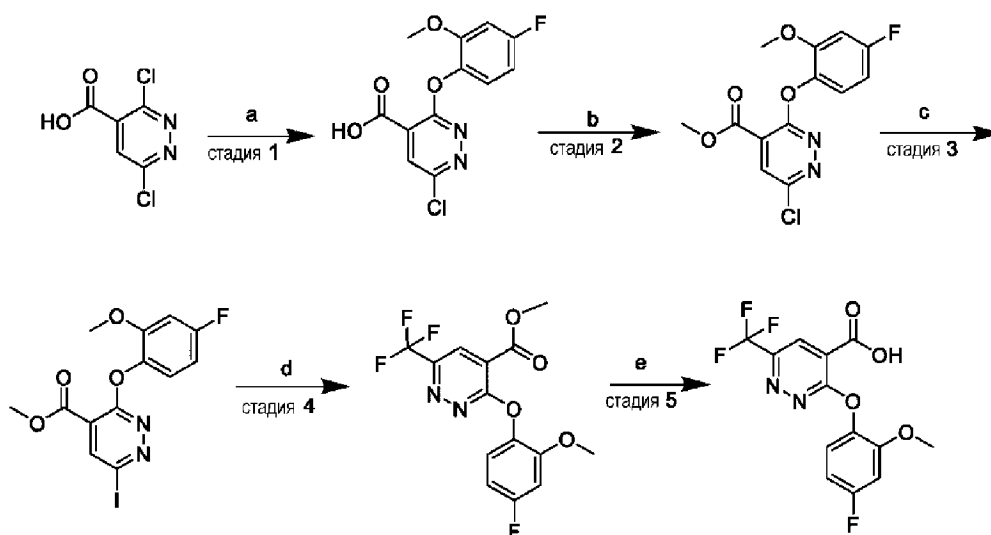
Смесь 6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (95%, 4,10 г, 13,1 ммоль) в 55% водном растворе йодистого водорода (50 мл, 0,197 моль) перемешивали при $40^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрпрессную лепешку промывали водой. Твердое вещество повторно растворяли в 55% водном растворе йодистого водорода (50 мл, 0,197 моль) и перемешивали при $40^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, твердое вещество промывали водой и сушили в высоковакуумной печи при $40^\circ C$ в течение ночи с получением метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (79,0%) (2,70 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,37 (с, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). MS: m/z : 388,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-иод-пиридазин-4-карбоксилата (80%, 2,70 г, 5,57 ммоль), CuI (1,6 г, 8,35 ммоль), тетрабутиламмоний;йодида (0,824 г, 2,23 ммоль) в DMF (10 мл) (дегазировали азотом в течение 5 минут) добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (5,34 г, 27,8 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали EtOAc (2×10 мл). Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 50% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат (99,0%) (0,770 мг, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,14 (тд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,13 (с, 3H). MS: m/z: 316,95 [M+H]⁺, (ESI⁺). Непрореагировавшее исходное вещество метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат (220 мг, 13%) извлекали в виде бледно-желтого масла.

Стадия 4: 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота.

К смеси метил-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (99%, 770 мг, 2,31 ммоль) в THF (7,92 мл) : воде (1,98 мл) добавляли гидроксид лития (288 мг, 11,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 1M HCl. Твердые вещества фильтровали, промывали водой (2×10 мл), растворяли в EtOAc (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота (99,0%) (640 мг, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 1H), 2,12 (с, 3H). LC-MS: m/z 316,95 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=1,06 способ METCR1410 Genetic 2 мин.

Промежуточное соединение 2: 3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



Реагенты и условия: а) 4-фтор-2-метокси-фенол, K_2CO_3 , CH_3CN , $60^\circ C$, 7 ч; б) $SOCl_2$, $MeOH$, $50^\circ C$; в) HI (55%), $40^\circ C$, 24 ч; д) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат, $TBAI$, CuI , DMF , $90^\circ C$, 2 ч; е) $LiOH$, THF , H_2O , комнатная температура, 24 ч.

Стадия 1: 6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоновая кислота.

К раствору 4-фтор-2-метоксифенола (1,2 мл, 10,4 ммоль) в DMF (20,7 мл) добавляли гидрид натрия (60%) (0,622 г, 15,5 ммоль) в атмосфере азота и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновую кислоту (1,00 г, 5,18 ммоль) и перемешивание продолжали дополнительно при комнатной температуре в течение 66 часов. По окончании этого периода, добавляли воду (200 мл) и доводили до pH1 с помощью HCl (6н). Смесь экстрагировали $EtOAc$ (4×40 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 с градиентом 0-80% $EtOAc$ в гептане с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоновая кислота (1,211 г, 74%) в виде бледно-красного твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,32 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,84 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H). LC-MS: m/z 299,0/301,0 $[M+H]^+$, (ESI+).

Стадия 2: метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)пиридазин-4-карбоксилат.

6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-фенокси)пиридазин-4-карбоновую кислоту (500 мг, 1,77 ммоль) растворяли в DCM (12,2 мл), добавляли тионилхлорид (5,1 мл, 70,8 ммоль) в одной порции при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 8 ч. Добавляли дополнительно тионилхлорид (2,5 мл, 35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение еще 1 ч. Смеси давали остыть до $0^\circ C$ и добавляли безводный метанол (5,48 мл) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), затем насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл), слои разделяли и органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток

очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом EtOAc в гептане, с получением метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метил-феноксипиридазин-4-карбоксилата (335 мг, 64%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,10 (тд, $J=8,6, 3,1$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). LC-MS: m/z 297,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,21 METCR1410 Generic 2 мин.

Стадия 3: метил-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилат.

Смесь метил-6-хлор-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилата (8,10 г, 23,3 ммоль) в 55% водном растворе йодистого водорода (18 мл, 0,350 моль) перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили в высоковакуумной печи при 40°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения метил-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилат (12,58 г, 88%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). LC-MS: m/z : 404,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=1,19, METCR1410 Generic 2 мин.

Стадия 4: метил-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилат: К смеси метил-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилата (13,34 г, 21,8 ммоль), йодида меди (6,26 г, 32,7 ммоль), тетрабутиламмония йодида (3,23 г, 8,71 ммоль) в DMF (72 мл) (дегазировали азотом в течение 5 минут), добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (20,92 г, 0,109 моль) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 50% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (95,0%) (2,85 г, 36%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,32 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,87 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,72 (с, 3H). LC-MS: m/z 347,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,57 MET-uPLC-AB-105 (7 мин, высокий pH).

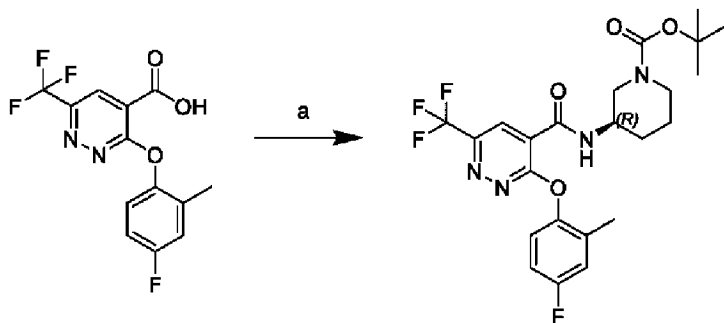
Стадия 5: 3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоновая кислота.

К смеси метил-3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоксилата (2,85 г, 7,82 ммоль) в THF:H $_2$ O (4:1; об./об.) (40 мл) добавляли гидроксид лития (0,98 г, 39,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и pH доводили до 1 добавлением по каплям 1M HCl. Продукт экстрагировали EtOAc (3×60 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-фтор-2-метокси-феноксипиридазин-4-карбоновая кислота (90,0%) (2,35 г, 82%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР

(500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,24 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (дт, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 3,71 (с, 4H). LC-MS: m/z 332,95 [M+H]⁺, (ESI+), RT=1,03 способ XX METCR1410 Generic 2 мин.

Пример 119

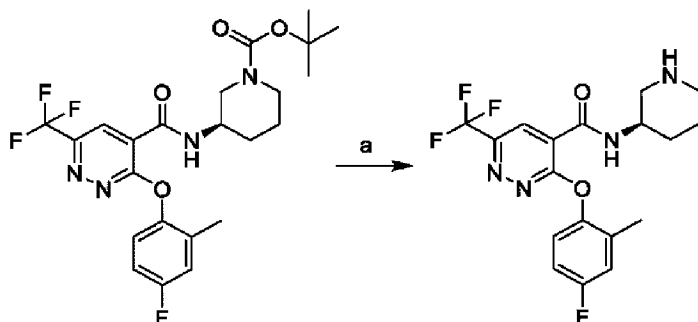
Соединение 1: *трет*-Бутил-(R)-3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат



Реагенты и условия: *трет*-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, НАТУ, DIEA, DCM, комнатная температура, 2 ч.

Смесь N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,12 мл, 0,696 ммоль), 3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,316 ммоль) и *трет*-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (76 мг, 0,379 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Добавляли N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (144 мг, 0,379 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель уменьшали до 2 мл в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане давала *трет*-бутил-(3R)-3-[[3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (95,0%) (140 мг, 0,267 ммоль, 84% Выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,30 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (дт, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,09-2,92 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,73-1,65 (м, 1H), 1,59-1,30 (м, 11H). LC-MS: m/z 496,95 [M-H]⁺, (ESI-), RT=1,36 METCR1410 Generic 2 мин.

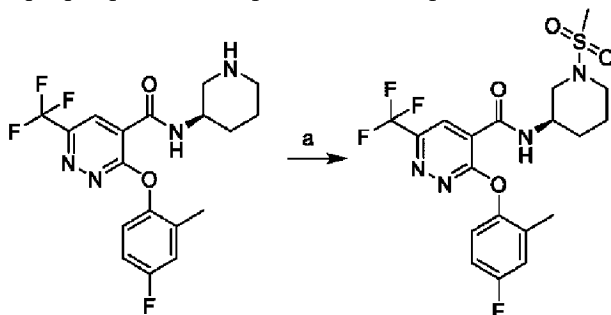
Соединение 2: (R)-3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 2,2,2-трифторуксусная кислота, DCM, комнатная температура, 3 ч.

трет-бутил-(R)-3-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (0,130 г, 0,248 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,37 мл, 4,96 ммоль) перемешивали в DCM (3,92 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в DCM (10 мл), промывали насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,075 г, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,31 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 2,96 (дд, $J=11,8, 3,4$ Гц, 1H), 2,71 (дт, $J=12,1, 4,3$ Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,52-1,34 (м, 2H). LC-MS: m/z 399,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=2,95 MET-uPLC-AB-101 (7 мин, низкий pH).

Соединение 3: (R)-3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

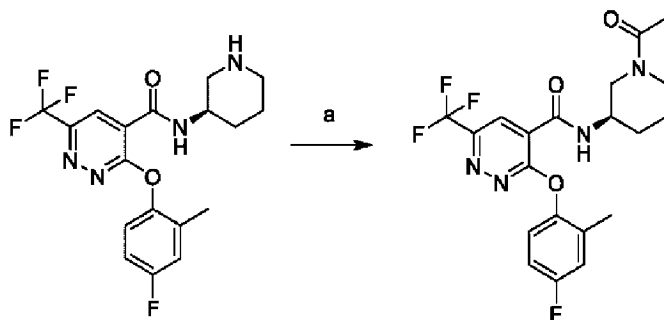


Реагенты и условия: MeSO_2Cl , DMAP, Et_3N , DCM, комнатная температура.

Смесь триэтиламина (0,015 мл, 0,107 ммоль), (R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,030 г, 0,0715 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,0083 мл, 0,107 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. К указанной выше смеси добавляли N, N-диметилпиперидин-4-амин (8,7 мг, 0,0715 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме. Очистка препаративной LC давала указанное в заголовке соединения (R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,019 г, 57%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,30 (дд, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=9,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=8,6, 3,1$ Гц, 1H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,56 (дд, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3,32-3,22 (м, 1H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,82 (дд, $J=11,4, 8,3$ Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 2H). LC-MS: m/z 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,1 MET-uPLC-AB-101 (7

мин, низкий pH). [Способ раннего элюирования:- колонка: Sunfire™ Prep. C18 10 мкм OBD™, 30×100 мм; подвижная фаза: 5-95% Ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота) в воде (0,1% муравьиная кислота) в течение 14 минут, Скорость потока: 40 мл/мин УФ: 215 и 254 нм)

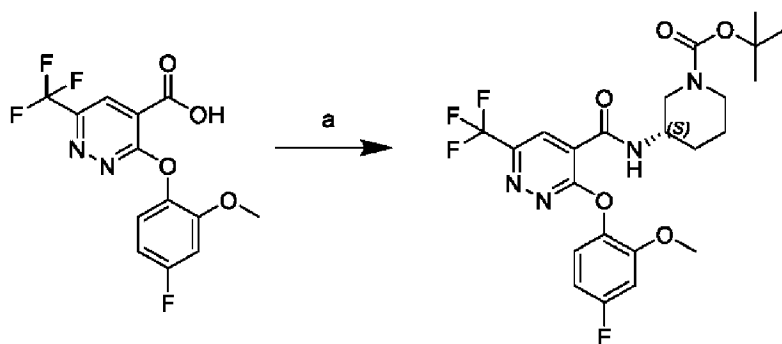
Соединение 4: (R)-N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагент и условия: а) Ac_2O , Et_3N , DCM, DMAP, комнатная температура.

Смесь уксусного ангидрида (0,0099 мл, 0,107 ммоль), (R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,030 г, 0,0715 ммоль) и триэтиламина (0,015 мл, 0,107 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли DMAP (0,0087 г, 7,15 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Очистка препаративной LC способ А давала указанное в заголовке соединение (R)-N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (0,015 г, 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (ушир.с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,28 (дд, $J=8,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,4, 3,1$ Гц, 1H), 7,10 (тд, $J=8,5, 3,1$ Гц, 1H), 4,04-3,74 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,40-3,19 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 4H), 1,78-1,61 (м, 2H), 1,59-1,44 (м, 1H). LC-MS: m/z 441,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), $\text{RT}=3,94$ MET- $\mu\text{PLC-AB-101}$ (7 мин, низкий pH).

Соединение 5: *трет*-Бутил-(S)-3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат

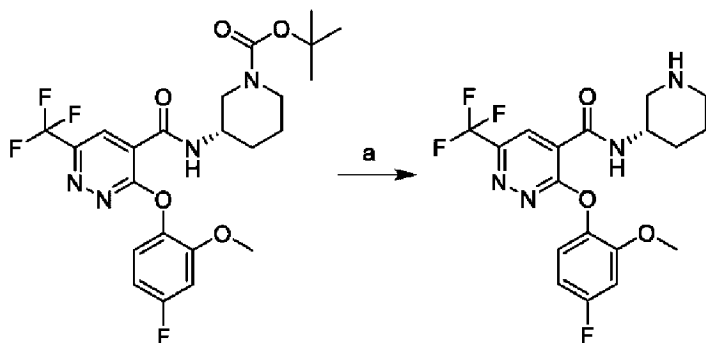


Реагенты и условия: *трет*-бутил-(3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, DIEA, DCM, комнатная температура.

Смесь 3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой

кислоты (140 мг, 0,421 ммоль), *трет*-бутил-(3*S*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (101 мг, 0,506 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,16 мл, 0,927 ммоль) растворяли в DCM (2,1071 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Добавляли *N*-[(диметиламино)(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]-*N*-метилметанаминий гексафторфосфат (192 мг, 0,506 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. IPC1 LCMS показала образование желаемого продукта. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (Sfar Duo 10 г), элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гептане с получением *трет*-бутил-(3*S*)-3-[[3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (95,0%) (182 мг, 80%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 2H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,61-1,41 (м, 2H), 1,37 (с, 9H). *m/z* 513,6 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=4,06 MET-uPLC-AB-105 (7 мин, высокий pH).

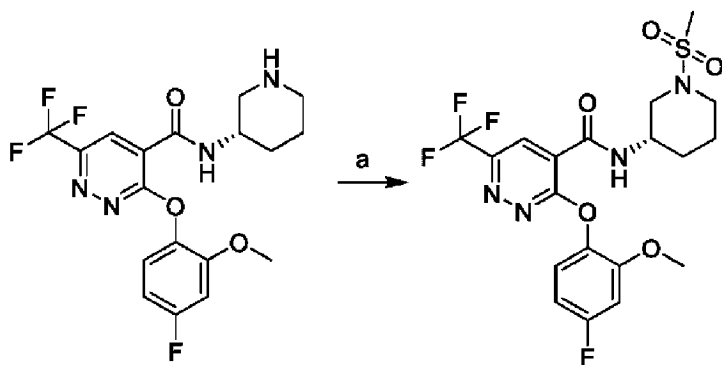
Соединение 6: (S)-3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-*N*-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) 2,2,2-трифторуксусная кислота, DCM, комнатная температура, 3 ч.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для соединения 2, с использованием *трет*-бутил-(*S*)-3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,96-3,76 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,56-1,33 (м, 2H). *m/z* 415,3 [M+H]⁺, (ESI⁺), RT=3,09 MET-uPLC-AB-105 (7 мин, высокий pH).

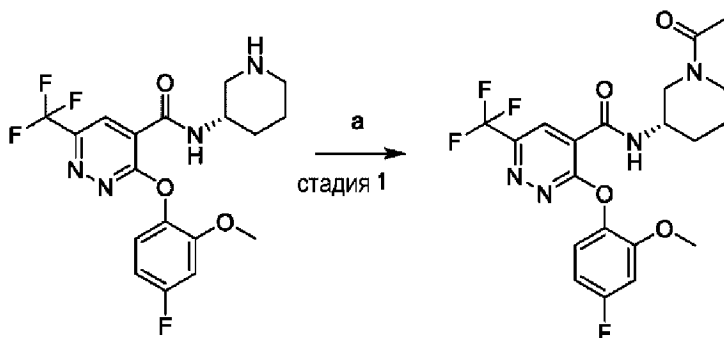
Соединение 7: (S)-3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Реагенты и условия: а) MeSO_2Cl , DMAP, DCM, комнатная температура, 1 ч.

Указанный в заголовке продукт получали способом, аналогичным описанному для соединения 3, с использованием (S)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид и метансульфонилхлорид. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,87 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,57 (дд, $J=11,2, 3,9$ Гц, 2H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,80 (дд, $J=11,3, 8,4$ Гц, 1H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 2H). m/z 492,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=4,06 METCR1416 Hi res 7 мин.

Соединение 8: (S)-N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



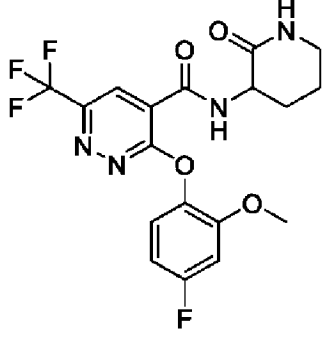
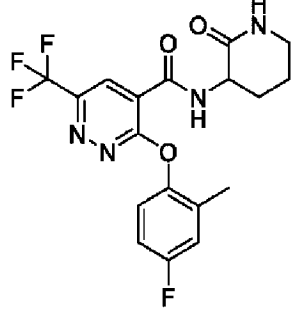
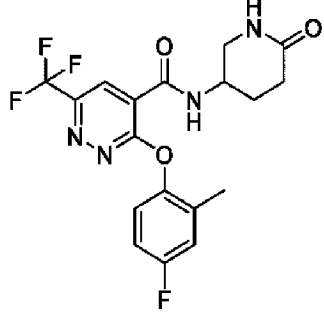
Реагенты и условия: а) Ac_2O , Et_3N , DCM, DMAP, комнатная температура.

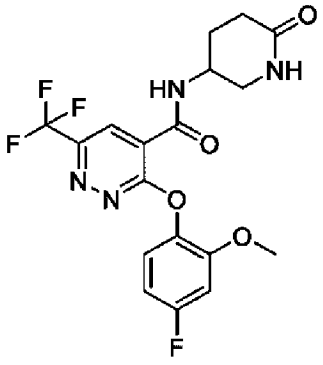
Указанный в заголовке продукт получали способом, аналогичным описанному для соединения 4, с использованием (S)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид и уксусного ангидрида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,33 (дд, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=10,6, 2,9$ Гц, 1H), 6,86 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,03-3,85 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,25 (д, $J=34,9$ Гц, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,68 (дд, $J=11,5, 7,7$ Гц, 2H), 1,51 (с, 1H). m/z 457,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,85 METCR1416 Hi res 7 мин.

Соединения, перечисленные в таблице 28, получали способом, аналогичным описанному для соединения 1 с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 28

Соединени	Структура и Название	Аналитические данные
е		

9	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 4,37 (м, 6,5 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,85-1,66 (м, 3H). m/z 429,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,68 METCR1416 Hi res 7 мин
10	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (дд, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 4,47-4,31 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,89-1,66 (м, 3H). m/z 413,0 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,80 METCR1416 Hi res 7 мин
11	 <p>3-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,5, 3,1 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,11 (дд, J=10,2, 6,3 Гц, 1H), 2,36-2,20 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H). m/z 412,9 [M+H] ⁺ , (ESI ⁺), RT=3,58 METCR1416 Hi res 7 мин

12	 <p>3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,32 (дд, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,87 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,37-2,19 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 2H). m/z 429,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESI+), RT=3,49 METCR1416 Hi res 7 мин
----	---	---

Пример 120

Профилирование соединения на $\text{Na}_V1.8$ - клеточная линия $\text{Na}_V1.8$ человека - анализ SyncroPatch384PE

Соединения тестировали на рекомбинантных человеческих стабильно трансфицированных $\text{Na}_V1.8$ клетках НЕК с использованием системы SyncroPatch384PE, автоматического пэтч-кламп устройства. Клетки культивировали при $37^\circ\text{C}/5\%$ CO_2 в среде DMEM, дополненной GlutaMAX I, NEAA 1%, FBS 10% и засеянной во флаконы T175. Клетки культивировали при 30°C за сутки до регистрации натриевых токов. В день регистрации клетки отделяли с помощью 0,05% трипсина-EDTA, ресуспендировали в бессывороточной среде DMEM и помещали в предварительно охлажденную камеру 6°C для клеток SyncroPatch384PE и встряхивали при 200 об/мин. Внутриклеточный раствор (IC) содержал в mM: 10, CsCl; 110, CsF; 20, EGTA; 10, HEPES. Внеклеточный раствор (EC) содержал в mM: 140, NaCl; 4, KCl; 5, глюкоза; 10, HEPES; 2, CaCl_2 ; 1, MgCl_2 . Промывочный раствор содержал в mM: 40, NMDG; 100, NaCl; 4, KCl; 10, глюкоза; 10, HEPES; 5, CaCl_2 ; 1, MgCl_2 .

Соединения тестировали в четырех повторах в 0,1% DMSO и 0,03% плуроносовой кислоте. Соединения разводили 1:3,33 в растворе EC для получения 10-точечной кривой концентрация-эффект, охватывающей диапазон конечной концентрации 10-0,0002 мкМ в аналитическом планшете. Соединения с низкой активностью нМ повторно протестировали с использованием более низкого диапазона концентраций (1-0,00002 мкМ). Каждый планшет содержал тетракаин и другое соединение в качестве положительных контролей. На одном планшете тестировали до 7 соединений. Тетракаин 150 мкМ и 0,1% DMSO использовали в качестве высокого и низкого контролей, соответственно.

Записи пэтч-клампов целых клеток проводили в соответствии со стандартной процедурой Nanion для SyncroPatch384PE®. Клетки удерживали при потенциале удержания -120 мВ. Применяли стадию деполяризации до 10 мВ в течение 30 мс

(измерение P1), затем стадию гиперполяризации до -100 мВ в течение 100 мс. Перед переходом к -100 мВ в течение 20 мс применяли стадию инактивации при -40 мВ в течение 10 сек, затем стадию до 10 мВ в течение 30 мс (измерение P2), а затем обратно до -100 мВ в течение 30 мс. Интервал развертки составлял 15 сек с частотой дискретизации 10 кГц. После установления конфигурации целых клеток в ЕС осуществляли две стадии промывки эталонным буфером для стабилизации базового уровня. Затем с помощью SynchronPatch в каждую лунку наносили соединения и ток регистрировали в течение пяти минут в ЕС с последующим применением тетракаина для достижения полной блокировки в конце эксперимента. Активность соединений оценивали по двум показаниям, блок в состоянии покоя (измерение P1) или блок в инактивированном состоянии (измерение P2) для получения значений IC50. Значения нормализовали до высокого (тетракаин) и низкого (DMSO) контролей. В таблице 28 показана активность соединений против Na_v1.8 человека.

В таблице 29 показана активность соединений против Na_v1.8 человека, где «А» представляет IC50 менее или равный 200 нМ, «В» представляет IC50 от более 201 нМ до менее или равного 500 нМ, «С» представляет IC50 от более 501 нМ до менее или равного 1000 нМ, «D» представляет IC50 от более 1001 нМ до менее или равного 5000 нМ, «Е» представляет IC50 более 5001 нМ.

Таблица 29

Соединение	P1 IC50	P2 IC50
1	Е	Е
3	Е	Е
4	Е	Е
5	Е	Е
6	Е	Е
7	Е	Е
8	Е	Е
9	Е	Е
10	Е	Е
11	Е	Е
12	Е	Е

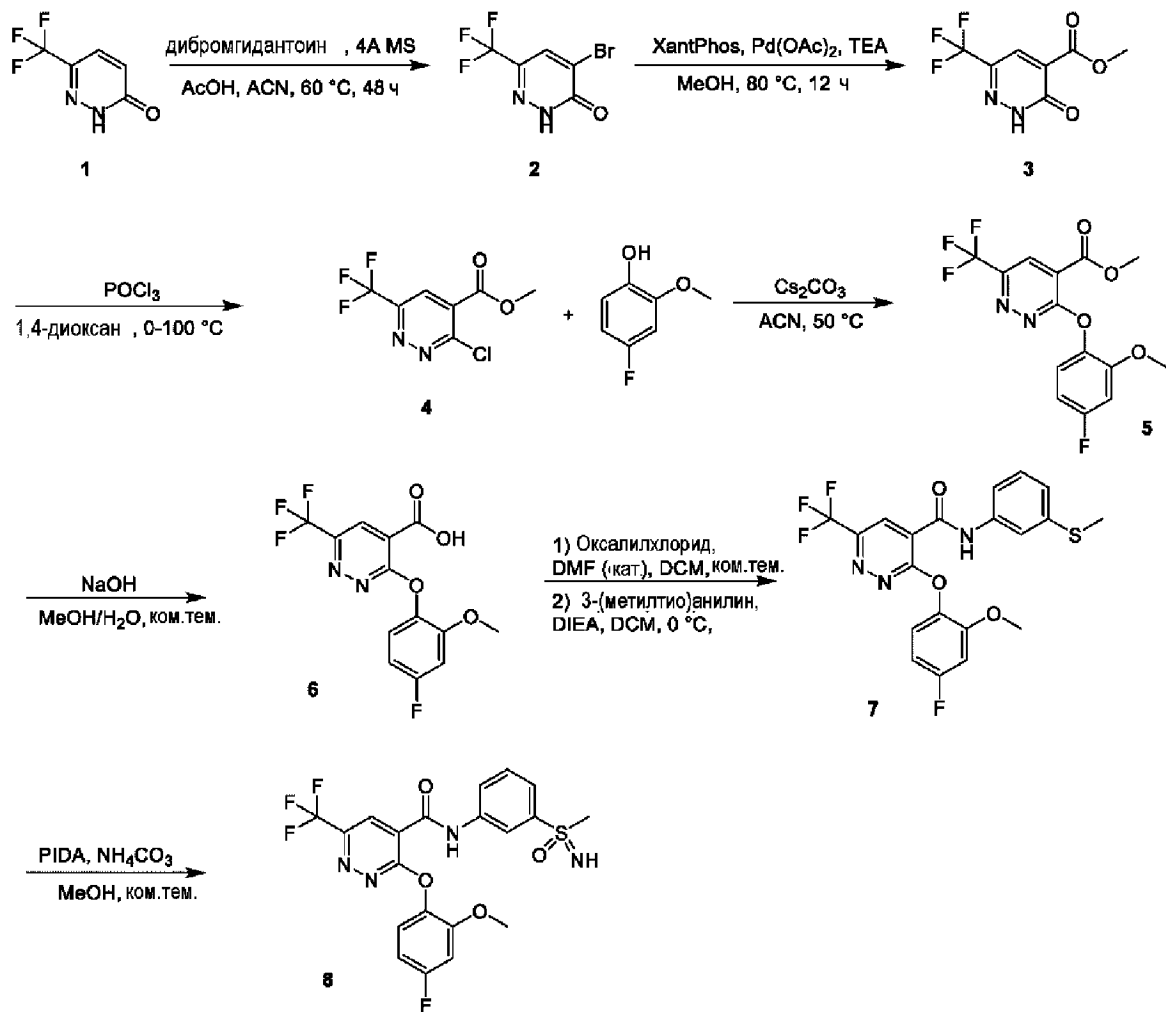
Е. Примеры пятого набора соединений

Пример 121

Способы синтеза

Типичные соединения получали несколькими общими способами синтеза, изложенными в примерах ниже. Любое из раскрытых соединений настоящего изобретения может быть получено в соответствии с одним или несколькими из этих способов синтеза или конкретными примерами или посредством их модификаций, доступных специалисту в

данной области.



Способ А

Стадия 1: 4-бром-6-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он

6-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (9,00 г, 54,8 ммоль, 1,00 экв.), молекулярные сита 4 Ангстрем (18,0 г) и дибромгидантоин (20,3 г, 71,3 ммоль, 1,30 экв.) добавляли в уксусную кислоту (37,0 мл) и ацетонитрил (863 мл), и смесь перемешивали при 60 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1,00 л) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1,50 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1-15/1) с получением желаемого продукта (7,00 г, 28,8 ммоль, 52,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃ δ - 12,22 (с, 1H), 7,86 (с, 3H).

MS, ES⁺ m/z 243 (M+H)⁺

Стадия 2: метил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

К раствору 4-бром-6-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (5,00 г, 20,5 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли Xantphos (500 мг, 864 мкмоль, 0,042 экв.), Pd(OAc)₂

(115 мг, 514 мкмоль, 0,0250 экв.) и триэтиламин (4,16 г, 41,1 ммоль, 5,73 мл, 2,00 экв.) в автоклаве, и смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм) при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат =30/1-0/1) с получением желаемого соединения (2,50 г, 11,2 ммоль, 54,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃ δ 12,54 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 3,99 (с, 3H).

MS, ES⁺ m/z 223 (M+H)⁺

Стадия 3: метил-3-хлор-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат

К раствору метил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата (1,50 г, 6,75 ммоль, 1,00 экв.) в 1, 4-диоксане (15,0 мл) добавляли оксихлорид фосфора (10,3 г, 67,5 ммоль, 6,28 мл, 10,0 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат =50/1-8/1) с получением желаемого продукта (1,00 г, 4,16 ммоль, 61,6% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃ δ- 8,17 (с, 1H), 4,06 (с, 3H).

MS, ES⁺ m/z 241 (M+H)⁺

Стадия 4: метил-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат

К раствору метил-3-хлор-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (500 мг, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 4-фтор-2-метокси-фенол (325 мг, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат цезия (680 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Использовали без дополнительной очистки и предполагали количественный выход.

MS, ES⁺ m/z 347 (M+H)⁺

Стадия 5: 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота

Неочищенный продукт из стадии 4 (719 мг, 2,1 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и воде (5 мл) и добавляли избыток твердого гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли водой (75 мл) и pH доводили до ~2 осторожным добавлением бн хлористоводородной кислоты, вызывая образование осадка. Его собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта

(350 мг, 1,1 ммоль, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

MS, ES⁺ m/z 333 (M+H)⁺

Стадия 6: 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновую кислоту (350 мг, 1,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). Добавляли оксалилхлорид (0,1 мл, 1,2 ммоль) и N, N-диметилформамид (1 капля) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь охлаждали на бане со льдом и добавляли 3-метилсульфаниланилин (161 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (272 мг, 2,1 ммоль) по каплям в виде раствора в дихлорметане (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан/метанол, 0-5%) с получением желаемого продукта (355 мг, 0,8 ммоль, 74% выход) в виде твердого вещества.

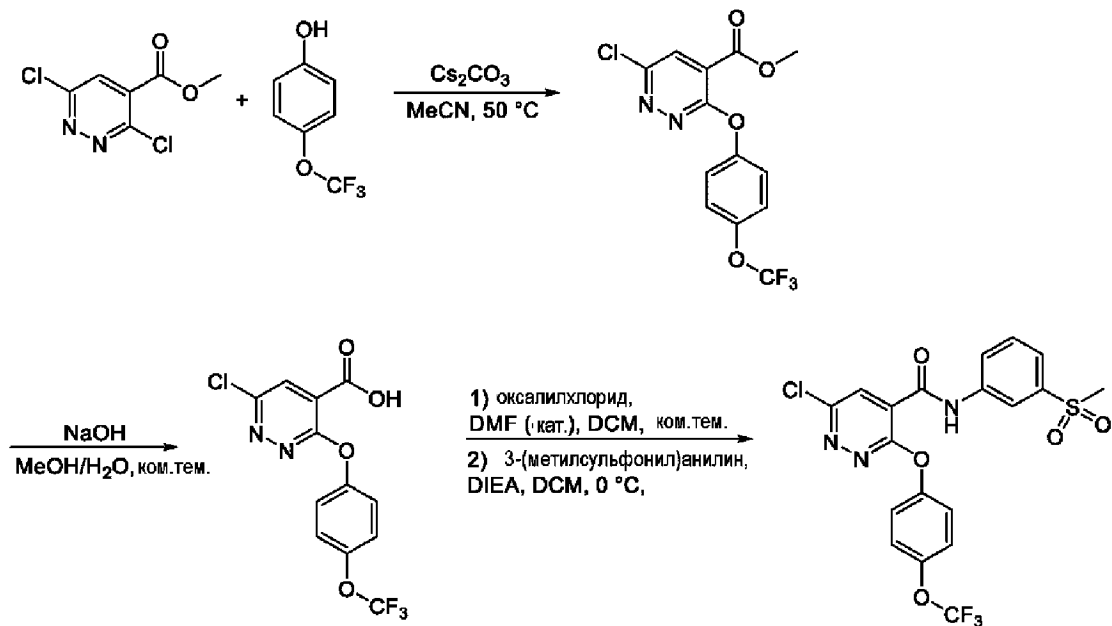
MS, ES⁺ m/z 454 (M+H)⁺

Стадия 7: 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

К раствору 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-(метилтио)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (355 мг, 0,8 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли карбонат аммония (113 мг, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) и йодбензол диацетат (580 мг, 1,8 ммоль, 2,3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан/метанол, 0-12%) с получением желаемого продукта (189 мг, 0,4 ммоль, 50% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,07 (д, J=0,76 Гц, 3 H) 3,74 (с, 3 H) 4,29 (с, 1 H) 6,83-6,94 (м, 1 H) 7,17 (дд, J=10,74, 2,91 Гц, 1 H) 7,39 (дд, J=8,84, 5,81 Гц, 1 H) 7,65 (т, J=7,96 Гц, 1 H) 7,69-7,77 (м, 1 H) 7,93 (ддд, J=8,02, 2,08, 1,01 Гц, 1 H) 8,36 (т, J=1,89 Гц, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 11,21 (с, 1 H).

MS, ES⁺ m/z 485 (M+H)⁺



Способ В

Стадия 1: метил-6-хлор-3-(4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилат

К раствору метил-3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (1,5 г, 7,2 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенол (1,4 г, 8,0 ммоль) и карбонат цезия (2,4 г, 7,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа, и затем разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, гептан/этилацетат, 0-50% градиент) с получением желаемого продукта (1,2 г, 3,4 ммоль, 47% выход) в виде масла, которое затвердело при стоянии.

MS, ES⁺ m/z 349 (M+H)⁺ Стадия 2: 6-хлор-3-(4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоновая кислота

К раствору метил-6-хлор-3-(4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксилата (1,2 г, 3,4 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли воду (5 мл) и избыток твердого гидроксида натрия. Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,5 часов, и затем разбавляли водой (75 мл). pH довели до ~1 осторожным добавлением бн хлористоводородной кислоты, вызывая образование осадка. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и отсасывали досуха с получением желаемого продукта (365 мг, 1,1 ммоль, 32% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

MS, ES⁺ m/z 335 (M+H)⁺

Стадия 3: 6-хлор-N-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоксамида

6-хлор-3-(4-(трифторметокси)фенокси)пиридазин-4-карбоновая кислота (365 мг, 1,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли оксалилхлорид (0,14 мл, 1,6 ммоль), с последующим добавлением одной капли N, N-диметилформамида. Полученную

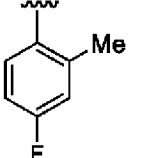
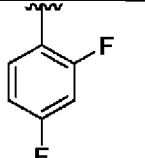
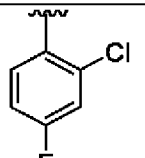
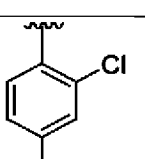
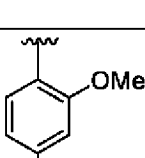
смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем охлаждали на бане со льдом. Добавляли 3-(метилсульфонил)анилин (225 мг, 1,3 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл, 1,1 ммоль) по каплям в виде раствора в дихлорметане (5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (вода/ацетонитрил, градиент 5-95%) с получением желаемого продукта (239 мг, 0,49 ммоль, 45% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

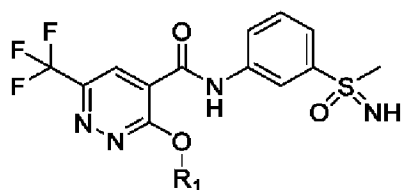
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,24 (с, 3 H) 7,41-7,55 (м, 4 H) 7,65-7,78 (м, 2 H) 7,94 (дт, $J=7,83, 1,64$ Гц, 1 H) 8,31-8,39 (м, 2 H) 11,24 (с, 1 H)

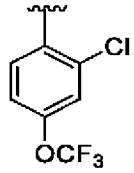
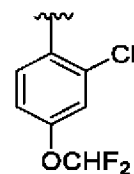
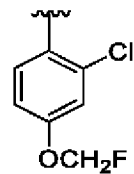
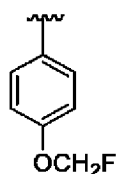
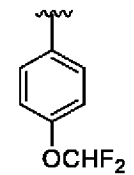
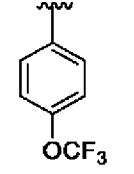
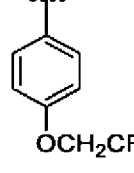
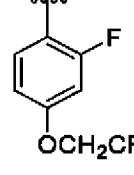
MS, ES $^+$ m/z 488 (M+H) $^+$

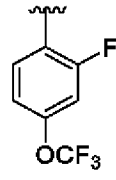
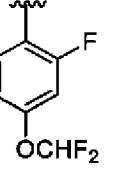
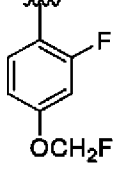
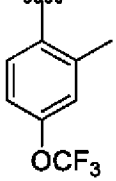
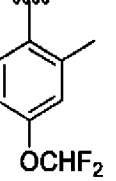
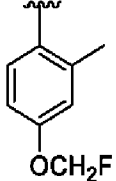
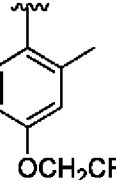
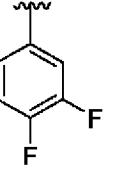
По методике могут быть получены следующие соединения формулы (I-IV):

Таблица 30. Соединения формулы (IV-с)

Пример	Название	R ₁
4	3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
5	3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
6	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
7	3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
8	3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

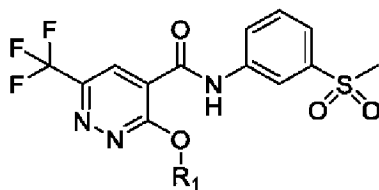


9	3-(2-хлор-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
10	3-(2-хлор-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
11	3-(2-хлор-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
12	3-(4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
13	3-(4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
14	3-(4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
15	3-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
16	3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

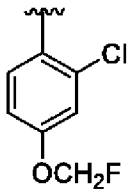
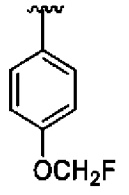
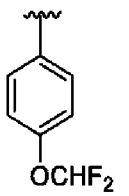
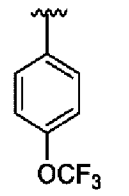
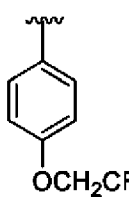
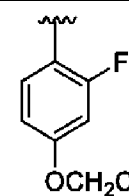
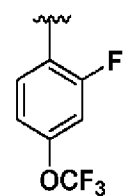
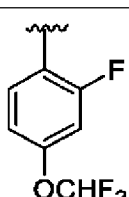
17	3-(2-фтор-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
18	3-(2-фтор-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
19	3-(2-фтор-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
20	3-(2-метил-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
21	3-(2-метил-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
22	3-(2-метил-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
23	3-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
24	3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

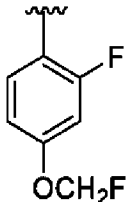
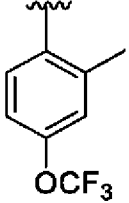
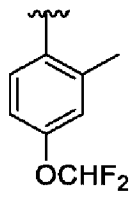
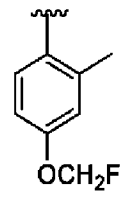
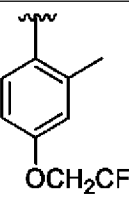
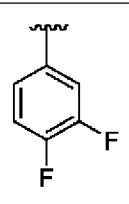
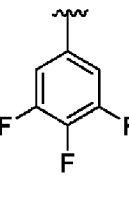
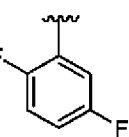
25	3-(3,4,5-трифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
26	3-(3,6-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
27	3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
28	3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
29	3-(3-фтор-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
30	3-(3-фтор-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
31	3-(3-фтор-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
32	3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
33	3-(2-диметиламинофенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

Таблица 31. Соединения формулы (IV-d)



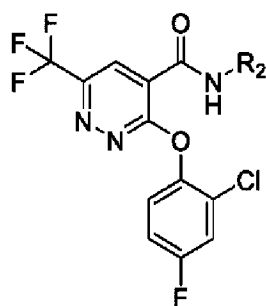
Пример	Название	R ₁
34	3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
35	3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
36	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
37	3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
38	3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
39	3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
40	3-(2-хлор-4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

41	3-(2-хлор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
42	3-(4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
43	3-(4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
44	N-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
45	N-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
46	3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
47	3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
48	3-(4-(дифторметокси)-2-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

49	3-(2-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
50	3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
51	3-(4-(дифторметокси)-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
52	3-(4-(фторметокси)-2-метилфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
53	3-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
54	3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
55	N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пиридазин-4-карбоксамид	
56	3-(2,5-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

57	3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
58	3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
59	3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
60	3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
61	3-(3-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
62	3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
63	3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

Таблица 32. Соединения формулы (IV-a)

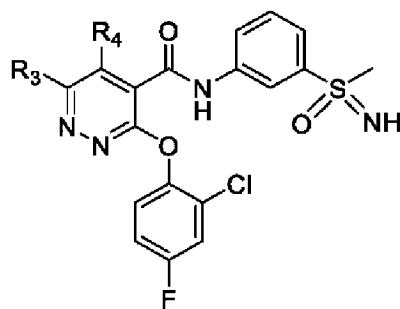


Пример	Название	R ₂
--------	----------	----------------




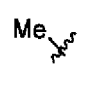
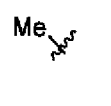
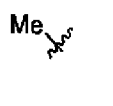
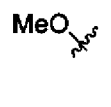

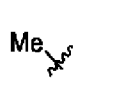
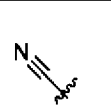
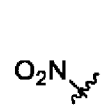
64	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
65	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-этилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
66	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонил-6-метил-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
67	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонил-6-фтор-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
68	N-(3-ацетилфенил)-3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
69	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-[3-(гидроксиметил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
70	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-[3-цианофенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
71	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
72	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
73	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(3-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

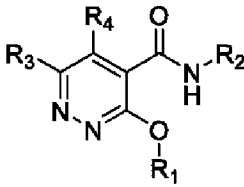
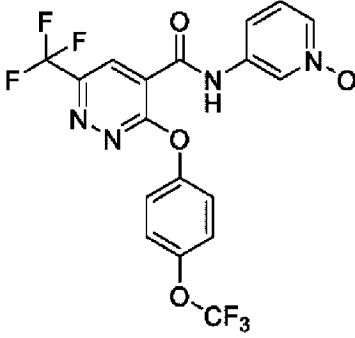
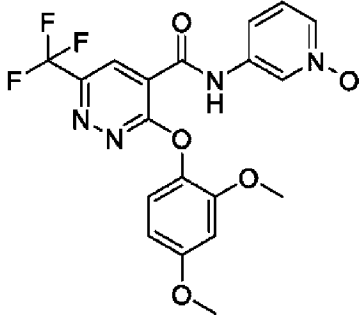
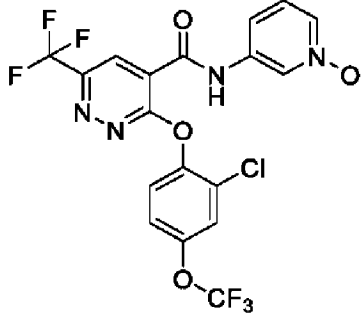
74	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(4-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
75	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
76	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-фтор-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
77	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-метил-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
78	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-фтор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
79	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-хлор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
80	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(1-метил-2-оксо-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
81	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
82	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксидопиридазин-2-ий-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
83	3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиримидин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

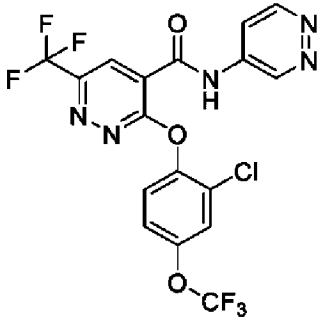
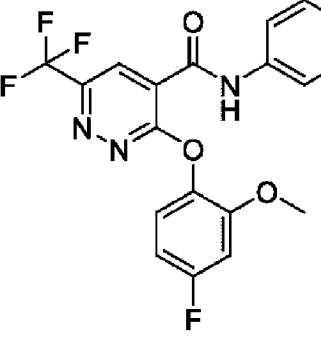
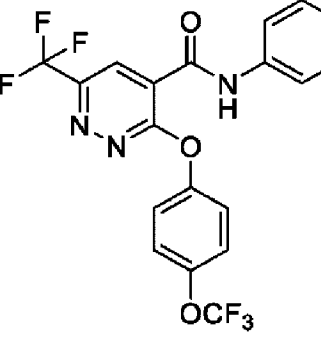
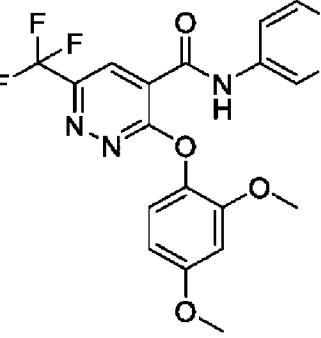
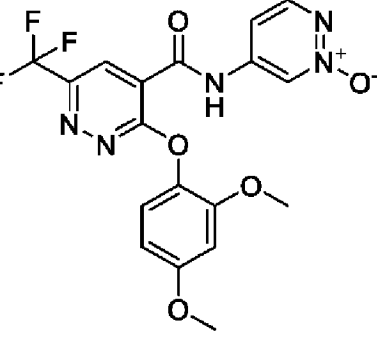
Таблица 33. Соединения формулы (IV-е)



Пример	Название	R ₃	R ₄
84	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	CF ₂ H	H
85	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(фторметил)пиридазин-4-карбоксамид	CH ₂ F	H
86	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-хлор-пиридазин-4-карбоксамид	Cl	H
87	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметокси)пиридазин-4-карбоксамид	OCF ₃	H
88	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(дифторметокси)пиридазин-4-карбоксамид	OCHF ₂	H
89	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(фторметокси)пиридазин-4-карбоксамид	OCFH ₂	H
90	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-бром-пиридазин-4-карбоксамид	Cl	H

91	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циклопропил-пиридазин-4-карбоксамид		H
92	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-трет-бутил-пиридазин-4-карбоксамид		H
93	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-изопропил-пиридазин-4-карбоксамид		H
94	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метил-пиридазин-4-карбоксамид		H
95	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамид		
96	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамид		H
97	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-метил-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамид		
98	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циано-пиридазин-4-карбоксамид		H
99	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-нитро-пиридазин-4-карбоксамид		H
100	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-((трифторметил)тио)пиридазин-4-карбоксамид	SCF ₃	H

101	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(пентафтор-16-сульфанил)пиридазин-4-карбоксамид	SF ₅	H
Таблица 34. Соединения формулы (III-g) 			
Пример	Название	Структура	
102	3-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид		
103	3-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид		
104	3-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксид		

105	3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
106	3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
107	N-(пиридазин-4-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
108	3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
109	5-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксид	

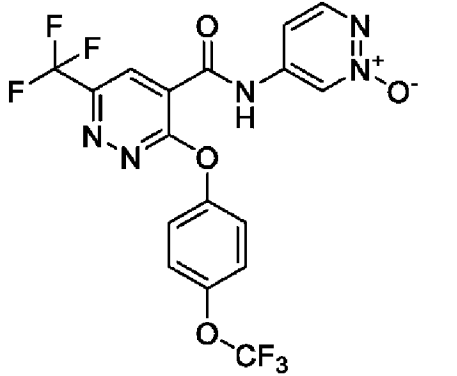
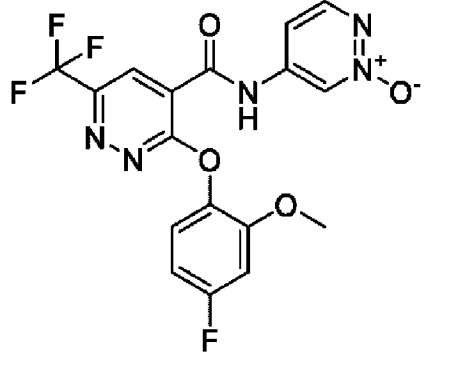
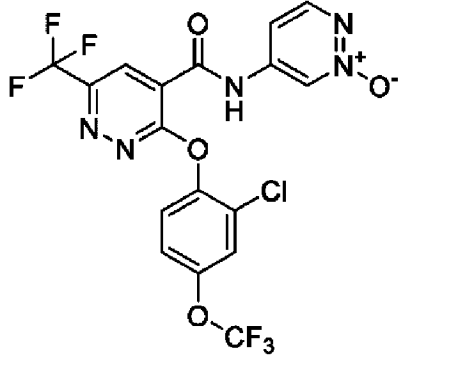
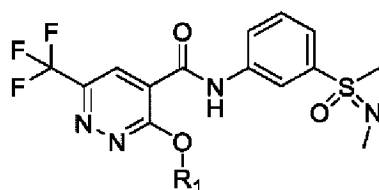
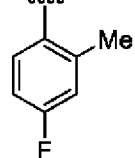
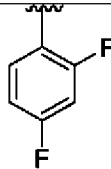
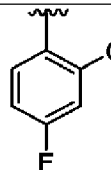
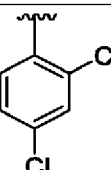
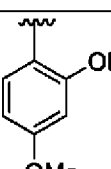
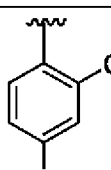
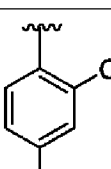
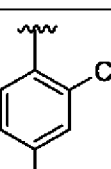
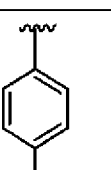
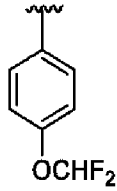
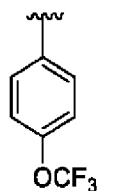
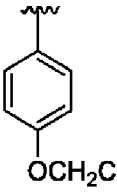
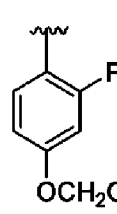
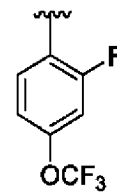
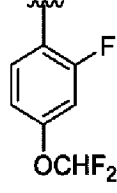
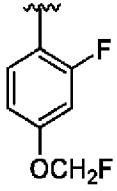
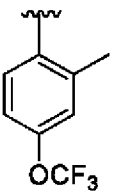
110	5-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксид	
111	5-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксид	
112	5-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксид	

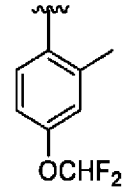
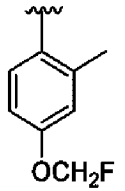
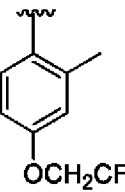
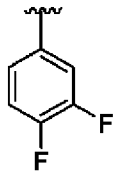
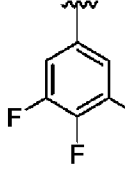
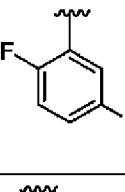
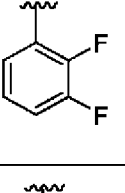
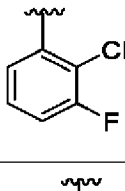
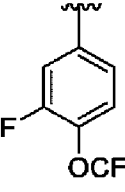
Таблица 35. Соединения формулы (VI-f)

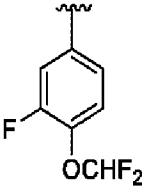
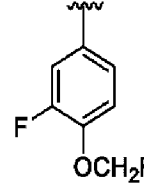
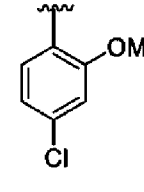
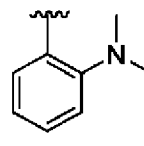
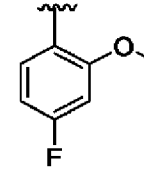


Пример	Название	R ₁
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

	3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-хлор-4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-хлор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид гидрохлорид	

	3-(4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(4-(дифторметокси)-2-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

	3-(4-(дифторметокси)-2-метилфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-(фторметокси)-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(2-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2,5-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

	3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(3-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	
	N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид	

Пример 122

Способы анализа

Способность производных пиридазинкарбоксамидов, приведенных выше, ингибировать канал $Na_v1.8$, определяли с использованием одного или нескольких способов, описанных ниже.

НЕК $Na_v1.8 \beta1/\beta2$ стабильно экспрессирующая клеточная линия

Конструировали клеточную линию НЕК293, стабильно экспрессирующую ионный канал $Na_v1.8$ ($hNa_v1.8$) человека с субъединицами $\beta1/\beta2$. Клеточная линия подходит для определения IC_{50} с помощью флуоресцентных и электрофизиологических анализов. Также подходит для изучения механизма фармакологического действия в электрофизиологических анализах. Клетки НЕК293 $Na_v1.8$ выращивали в виде адгезивных монослоев в средах DMEM/высокого содержания глюкозы, 10% фетальной бычьей сыворотке, пирувате натрия (2 мМ), Нерес (10 мМ) с селективными агентами G418 (400 мг/л) и пурамицином (0,5 мг/л) при 37 градусах С, 10% CO_2 .

$Na_v1.8$ Анализ ингибирования флуоресценции

Соединения получали или поставляли в виде 10 мМ маточного раствора с использованием DMSO в качестве носителя. Кривые «концентрация-эффект» были

построены с использованием многоканального дозатора Matrix. Планшеты с источником соединений получали путем разбавления 10 мМ исходных соединений для создания растворов 500 мкМ (100x) в DMSO в 96-луночных планшетах с v-образным дном. Затем соединения последовательно разводили в 100% DMSO для получения 5-точечной кривой доза-эффект для схемы 4-кратного разведения. Затем 2 мкл 100x кривых «доза-эффект» добавляли в планшеты для анализа перед инкубацией и стимуляцией. Затем в планшеты добавляли 100 мкл преинкубационного буфера и 200 мкл стимулирующего буфера, в результате чего конечный диапазон концентраций для анализа составлял от 5 мкМ до 0,02 мкМ с конечной концентрацией DMSO 1%.

В день анализа планшеты промывали для удаления среды для культивирования клеток с использованием 2К буфера EBSS (135 мМ NaCl, 2 мМ KCl, 5 мМ Glucose, 2мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Na-чувствительный флуоресцентный краситель Asante Natrium Green-2 (ANG-2) инкубировали в течение 60 минут для достижения равновесия и затем промывали 2К EBSS. Планшеты переносили в спектрофлуориметр (FLIPR™, Molecular Devices) для измерения флуоресценции с использованием длины волны возбуждения 490 нм и длины волны излучения 565 нм. Соединения предварительно инкубировали в течение 5 мин при конечной тестируемой концентрации в присутствии убаина (30 мкМ) для ингибирования оттока Na⁺ через обменник Na⁺/K⁺. После фазы преинкубации каналы hNa_v1.8 стимулировали пиретроид дельтаметрином 10 мкМ для предотвращения инактивации каналов. Анализ проводили в течение 15 минут с использованием носителя и тетракаина 30 мкМ в качестве отрицательного и положительного контроля, соответственно. Изменение пиков флуоресценции относительно лунок с отрицательным и положительным контролем рассчитывали и приводили в соответствие с логистическим уравнением для определения IC₅₀.

Анализ ингибирования PatchXpress Na_v1.8

Клетки НЕК-Na_v1.8 β1/β2 регистрировали в пэтч-клампе целой клетки с использованием автоматизированных платформ пэтч-клампа PatchXpress (Molecular Devices). Суспензии клеток получали с помощью трипсинизации адгезивных монослоев с последующим осторожным покачиванием в течение минимум 30 мин. Соединения получали из исходных растворов 10 мМ DMSO.

Варианты канала Na_v1.8 оценивали с использованием протокола 1, изображенного на фиг. 1, в котором клетки изначально фиксировали по напряжению при удерживающем потенциале -100 мВ для поддержания Na_v1.8 в закрытом состоянии покоя. После того, как амплитуда тока становилась стабильной, для каждой клетки определяли среднее напряжение инактивации устойчивого состояния с использованием серий 5-сек этапов кондиционирования к все более деполяризованным напряжениям (от -100 до 0 мВ). Затем удерживающий потенциал сбрасывали до напряжения, которое обеспечивает инактивацию ~50% ($V_{\text{полумакс}}$ - устанавливается автоматически с помощью скриптов PatchXpress), чтобы можно было оценить ингибирование закрытого и инактивированного

каналов. Протокол 1 запускали на частоте 0,1 Гц до тех пор, пока амплитуда тока не установилась (автоматически определяется скриптами PatchXpress). Эффект тестируемого реагента на амплитуду тока I_{NaV} отслеживали с помощью пользовательских скриптов стабильности PatchXpress, которые определяют время добавления и вымывания соединения.

Данные обрабатывали и анализировали с использованием DataXpress 2.0 (Molecular Devices). Процент ингибирования рассчитывается с использованием Microsoft Excel, так что блок нормируется к среднему значению токов управления и вымывания по формуле: % ингибирования = $\frac{((I_{управ} + I_{вымыв})/2) - \text{препарат}}{((I_{управ} + I_{вымыв})/2)} * 100$. Нормализованные зависимости концентрация-ответ подбирали с использованием программного обеспечения Xlfit (IDBS) с 4-параметрической логистической моделью или сигмоидальной моделью «доза-ответ».

$I_{NaV}1.8$ Автоматизированный анализ Patch Clamp-IonFlux^{HT}

Для регистрации входящих натриевых токов использовали автоматический прибор IonFlux HT для пэтч-клампов целых клеток (Fluxion Biosciences, Inc., Alameda, CA USA).

Клетки: Клетки HEK-293 стабильно трансфицировали кДНК человека $I_{NaV}1.8$ (альфа-субъединица потенциалзависимого натриевого канала типа X, accession# NM_006514) и бета-субъединицей 1 человека (accession# NM_001037). Клетки собирали с трипсином и перед регистрацией поддерживали в бессывороточной среде при комнатной температуре. Клетки промывали и респендировали во внеклеточном растворе перед нанесением на прибор.

Исследуемые концентрации: Исходный раствор получали в DMSO в 300X конечной концентрации анализа и хранили при -80°C до дня анализа. В день анализа аликвоту исходного раствора оттаивали и разбавляли внешним раствором для получения окончательных исследуемых концентраций. Конечную концентрацию 0,33% DMSO поддерживали для каждой концентрации анализируемых соединений и контролей.

Условия регистрации: Внутриклеточный раствор (mM): 100 CsF, 45 CsCl, 5 NaCl, 10 HEPES, 5 EGTA (pH 7,3, титровали с 1M CsOH).

Внеклеточный раствор (mM): 150 NaCl, 4 BaCl, 1 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 10 HEPES, 5 глюкоза, (pH 7,4, титровали с 10M NaOH).

Когда натриевые каналы удерживаются при деполяризованном мембранном потенциале, каналы открываются, инактивируются и остаются инактивированными до тех пор, пока мембранный потенциал не вернется к гиперполяризованному мембранному потенциалу, когда инактивированные каналы возвращаются в закрытое состояние. Соединения, которые демонстрируют большее ингибирование при импульсе 2 по сравнению с импульсом 1, являются ингибиторами, зависящими от состояния. Примером является тетракаин, который в инактивированном состоянии является гораздо более сильным ингибитором, чем в тоническом или открытом состоянии.

Клетки выдерживали при -120 мВ в течение 50 мс, а затем повышали до -10 мВ в течение 2 с, чтобы полностью инактивировать натриевые каналы (импульс 1), и

возвращались к -120 мВ в течение 10 мс (чтобы полностью восстановиться после инактивации, однако каналы, содержащие ингибиторы связанные с ними, могут не восстановиться после инактивации) перед переходом на -10 мВ в течение 50 мс (импульс 2). Интервал развертки составляет 20 с (0,05 Гц). Каждую концентрацию соединения применяли в течение двух минут. Анализ проводили при комнатной температуре.

Эталонные соединения: Тетракаин использовали в качестве положительного контроля и тестировали одновременно с тестируемым соединением.

Анализ данных: Анализировали только амплитуды тока, превышающие 3 нА на этапе управления. Амплитуду натриевого тока рассчитывали путем измерения разницы между пиковым входящим током при переходе на -10 мВ (т.е. пиком тока) и оставшимся током в конце этапа. Натриевый ток оценивали в условиях контроля носителя, а затем в конце каждого двух (2) минутного применения соединения. Результаты индивидуальной ловушки клеток нормализовали по амплитуде контрольного носителя и вычислили среднее значение \pm SEM для каждой концентрации соединения. Затем эти значения наносили на график и рассчитывали примерные значения кривой IC₅₀.

Активность репрезентативных ингибиторов Na_v1.8

Способность репрезентативных производных пиридазинкарбоксамида, приведенных в качестве примера выше, ингибировать канал Nav1.8, определяли с использованием одного или нескольких способов, описанных непосредственно выше.

Пример	Название	Активность
1	3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида	+++
2	3-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-[3-(метилсульфонимидоил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида	+++
3	6-хлор-N-(3-метилсульфонилфенил)-3-[4-(трифторметокси)фенокси]пиридазин-4-карбоксамида	+++

+ IC₅₀ > 1 мкМ

++ IC₅₀ 500 нМ - 1 мкМ

+++ IC₅₀ < 500 нМ

ССЫЛКИ

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, указывают на уровень специалистов в области техники, к которой относится раскрытый в настоящем документе предмет изобретения. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, заявка на патент, патент и другая ссылка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством

ссылки. Следует понимать, что, хотя в настоящем документе приводятся ссылки на ряд заявок на патенты, патентов и других ссылок, такие ссылки не означают признания того, что любой из этих документов является частью общих знаний в данной области.

Pain Medicine: An Essential Review, Young, RJ, Nguyen, M, Nelson, E, Urman, Eds. Springer, Cham, Switzerland. 2017, ISBN 978-3-319-43131-4.

Yekkirala, A. S.; Roberson, D. P.; Bean, B. P.; Woolf, C. J., Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2017, 16 (8), 544-563.

Skolnick, P., The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol 58 2018, 58, 143-159.

Catterall, W. A., Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol-London* 2012, 590 (11), 2577-2589.

Ruiz, M. D.; Kraus, R. L., Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem* 2015, 58 (18), 7093-7118.

Yu, F. H.; Catterall, W. A., Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003, 4 (3).

Eijkelkamp, N.; Linley, J. E.; Baker, M. D.; Minett, M. S.; Cregg, R.; Werdehausen, R.; Rugiero, F.; Wood, J. N., Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012, 135, 2585-2612.

Bagal, S. K.; Chapman, M. L.; Marron, B. E.; Prime, R.; Storer, R. I.; Swain, N. A., Recent progress in sodium channel modulators for pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2014, 24 (16), 3690-3699.

Jukic, M.; Kikelj, D.; Anderluh, M., Isoform Selective Voltage-Gated Sodium Channel Modulators and the Therapy of Pain. *Curr Med Chem* 2014, 21 (2), 164-186.

Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Vetter, I., The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators. *Neuropharmacology* 2017, 127, 87-108.

Vetter, I.; Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Starobova, H.; Zhang, A.; Rash, L. D.; Mobli, M., Na(V)1.7 as a pain target - From gene to pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics* 2017, 172, 73-100.

Bennett, D. L. H.; Woods, C. G., Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014, 13 (6), 587-599.

McCormack, K.; Santos, S.; Chapman, M. L.; Krafte, D. S.; Marron, B. E.; West, C. W.; Krambis, M. J.; Antonio, B. M.; Zellmer, S. G.; Printzenhoff, D.; Padilla, K. M.; Lin, Z. X.; Wagoner, P. K.; Swain, N. A.; Stuppel, P. A.; de Groot, M.; Butt, R. P.; Castle, N. A., Voltage sensor interaction site for selective small molecule inhibitors of voltage-gated sodium channels. *P Natl Acad Sci USA* 2013, 110 (29), E2724-E2732.

Donnell, A.; Collins, S.; Ali, Z.; Iavarone, L.; Surujbally, R.; Kirby, S.; Butt, R. P., Efficacy of the Nav1.7 Blocker Pf-05089771 in A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Subjects with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain* 2018.

Zakrzewska, J. M.; Palmer, J.; Morisset, V.; Giblin, G. M. P.; Obermann, M.; Ettl, D. A.; Cruccu, G.; Bendtsen, L.; Estacion, M.; Derjean, D.; Waxman, S. G.; Layton, G.; Gunn, K.;

Tate, S., Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *The Lancet Neurology* 2017, 16 (4), 291-300.

Han, C. Y.; Huang, J. Y.; Waxman, S. G., Sodium channel Na(v)1.8 Emerging links to human disease. *Neurology* 2016, 86 (5), 473-483.

Akopian, A. N.; Sivilotti, L.; Wood, J. N., A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996, 379 (6562), 257.

Shields, S. D.; Ahn, H.-S.; Yang, Y.; Han, C.; Seal, R. P.; Wood, J. N.; Waxman, S. G.; Dib-Hajj, S. D., Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system. *PAIN®* 2012, 153 (10), 2017-2030.

Akopian, A. N.; Souslova, V.; England, S.; Okuse, K.; Ogata, N.; Ure, J.; Smith, A.; Kerr, B. J.; McMahon, S. B.; Boyce, S.; Hill, R.; Stanfa, L. C.; Dickenson, A. H.; Wood, J. N., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 1999, 2, 541.

Dong, X.-W.; Goregoaker, S.; Engler, H.; Zhou, X.; Mark, L.; Crona, J.; Terry, R.; Hunter, J.; Priestley, T., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* 2007, 146 (2), 812-821.

Faber, C. G.; Lauria, G.; Merkies, I. S. J.; Cheng, X.; Han, C.; Ahn, H.-S.; Persson, A.-K.; Hoeijmakers, J. G. J.; Gerrits, M. M.; Pierro, T.; Lombardi, R.; Kapetis, D.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Gain-of-function Na_v1.8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012, 109 (47), 19444-19449.

Lu, V. B.; Ikeda, S. R.; Puhl, H. L., A 3.7 kb Fragment of the Mouse Scn10a Gene Promoter Directs Neural Crest But Not Placodal Lineage EGFP Expression in a Transgenic Animal. *J Neurosci* 2015, 35 (20), 8021-8034.

Black, J. A.; Dib-Hajj, S.; Baker, D.; Newcombe, J.; Cuzner, M. L.; Waxman, S. G., Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis. *P Natl Acad Sci USA* 2000, 97 (21), 11598-11602.

Damarjian, T. G.; Craner, M. J.; Black, J. A.; Waxman, S. G., Upregulation and colocalization of p75 and Na(v)1.8 in Purkinje neurons in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett* 2004, 369 (3), 186-190.

Shields, S. D.; Cheng, X. Y.; Gasser, A.; Saab, C. Y.; Tyrrell, L.; Eastman, E. M.; Iwata, M.; Zwinger, P. J.; Black, J. A.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., A channelopathy contributes to cerebellar dysfunction in a model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012, 71 (2), 186-194.

Shields, S. D.; Butt, R. P.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Oral Administration of PF-01247324, a Subtype-Selective Nav1.8 Blocker, Reverses Cerebellar Deficits in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Plos One* 2015, 10 (3).

Sweatt, J. D., Pitt-Hopkins Syndrome: intellectual disability due to loss of TCF4-regulated gene transcription. *Exp Mol Med* 2013, 45.

Rannals, M. D.; Hamersky, G. R.; Page, S. C.; Campbell, M. N.; Briley, A.; Gallo, R. A.; Phan, B. N.; Hyde, T. M.; Kleinman, J. E.; Shin, J. H.; Jaffe, A. E.; Weinberger, D. R.; Maher, B. J., Psychiatric Risk Gene Transcription Factor 4 Regulates Intrinsic Excitability of Prefrontal Neurons via Repression of SCN10a and KCNQ1. *Neuron* 2016, 90 (1), 43-55.

Bucknill, A. T.; Coward, K.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Birch, R.; Sandison, A.; Hughes, S. P.; Anand, P., Nerve fibers in lumbar spine structures and injured spinal roots express the sensory neuron-specific sodium channels SNS/PN3 and NaN/SNS2. *Spine* 2002, 27 (2), 135-140.

Renton, T.; Yiangou, Y.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Sodium channel Na v 1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. *BMC oral health* 2005, 5 (1), 5.

Shembalkar, P. K.; Till, S.; Boettger, M. K.; Terenghi, G.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Increased sodium channel SNS/PN3 immunoreactivity in a causalgic finger. *Eur J Pain* 2001, 5 (3), 319-323.

Beyak, M.; Vanner, S., Inflammation- induced hyperexcitability of nociceptive gastrointestinal DRG neurones: the role of voltage- gated ion channels. *Neurogastroenterology & Motility* 2005, 17 (2), 175-186.

Cestele, S.; Catterall, W. A., Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie* 2000, 82 (9-10), 883-892.

Bagal, S. K.; Bungay, P. J.; Denton, S. M.; Gibson, K. R.; Glossop, M. S.; Hay, T. L.; Kemp, M. I.; Lane, C. A. L.; Lewis, M. L.; Maw, G. N.; Million, W. A.; Payne, C. E.; Poinard, C.; Rawson, D. J.; Stammen, B. L.; Stevens, E. B.; Thompson, L. R., Discovery and Optimization of Selective Na(v)1.8 Modulator Series That Demonstrate Efficacy in Preclinical Models of Pain. *Acs Med Chem Lett* 2015, 6 (6), 650-654.

Kort, M. E.; Drizin, I.; Gregg, R. J.; Scanio, M. J. C.; Shi, L.; Gross, M. F.; Atkinson, R. N.; Johnson, M. S.; Pacofsky, G. J.; Thomas, J. B.; Carroll, W. A.; Krambis, M. J.; Liu, D.; Shieh, C. C.; Zhang, X. F.; Hernandez, G.; Mikusa, J. P.; Zhong, C. M.; Joshi, S.; Honore, P.; Roeloffs, R.; Marsh, K. C.; Murray, B. P.; Liu, J. R.; Werness, S.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F.; Chapman, M. L.; Marron, B. E., Discovery and biological evaluation of 5-aryl-2-furfuramides, potent and selective blockers of the Na(v)1.8 sodium channel with efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain. *J Med Chem* 2008, 51 (3), 407-416.

Zhang, X. F.; Shieh, C. C.; Chapman, M. L.; Matulenko, M. A.; Hakeem, A. H.; Atkinson, R. N.; Kort, M. E.; Marron, B. E.; Joshi, S.; Honore, P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F., A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Na(v)1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats. *Neuropharmacology* 2010, 59 (3), 201-207.

Jarvis, M. F.; Honore, P.; Shieh, C. C.; Chapman, M.; Joshi, S.; Zhang, X. F.; Kort, M.; Carroll, W.; Marron, B.; Atkinson, R.; Thomas, J.; Liu, D.; Krambis, M.; Liu, Y.; McGaraughty, S.; Chu, K.; Roeloffs, R.; Zhong, C. M.; Mikusa, J. P.; Hernandez, G.; Gauvin, D.; Wade, C.; Zhu, C.; Pai, M.; Scanio, M.; Shi, L.; Drizin, I.; Gregg, R.; Matulenko, M.; Hakeem, A.; Grosst, M.; Johnson, M.; Marsh, K.; Wagoner, P. K.; Sullivan, J. P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S., A-

803467, a potent and selective Na(v)1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. P Natl Acad Sci USA 2007, 104 (20), 8520-8525.

Payne, C. E.; Brown, A. R.; Theile, J. W.; Loucif, A. J. C.; Alexandrou, A. J.; Fuller, M. D.; Mahoney, J. H.; Antonio, B. M.; Gerlach, A. C.; Printzenhoff, D. M.; Prime, R. L.; Stockbridge, G.; Kirkup, A. J.; Bannon, A. W.; England, S.; Chapman, M. L.; Bagal, S.; Roeloffs, R.; Anand, U.; Anand, P.; Bungay, P. J.; Kemp, M.; Butt, R. P.; Stevens, E. B., A novel selective and orally bioavailable Na(v)1.8 channel blocker, PF-01247324, attenuates nociception and sensory neuron excitability. Brit J Pharmacol 2015, 172 (10), 2654-2670.

патент США No. 10005768 to Yao et al., под названием Carboxamide Derivatives and Use Thereof, выданный 26 июня, 2018;

патент США No. 10005724 to Andrez et al., под названием Therapeutic Compounds and Methods of Use Thereof, выданный 26 июня, 2018;

патент США No. 10000475 на имя Tadesse et al., под названием Triazine Carboxamides as Sodium Channel Blockers, выданный 19 июня, 2018;

патент США No. 9969693 на имя Bogdan et al., под названием 6-heteroaryloxy- or 6-aryloxy-quinoline-2-Carboxamides and Method of Use, выданный 15 мая, 2018;

патент США No. 9828397 на имя Anderson et al., под названием Prodrugs of Pyridone Amides Useful as Modulators of Sodium Channels, выданный 28 ноября, 2017;

патент США No. 9783501 на имя Hadida-Ruah et al., под названием Substituted Quinolines as Modulators of Sodium Channels, выданный 10 октября, 2017;

патент США No. 8536195 на имя Termin et al., под названием Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, выданный 17 сентября, 2013;

патент США No. 8492403 на имя Kawatkar et al., под названием Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, выданный 23 июля, 2013;

патент США No. 8314125 на имя Termin et al., под названием Bicyclic Derivatives as Modulators of Ion Channels, выданный 20 ноября, 2012;

патент США No. 8309543 на имя Gonzalez et al., под названием Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels, выданный 13 ноября, 2012;

патент США No. 8236833 на имя Martinborough et al., под названием Biphenyl Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, выданный 7 августа, 2012;

патент США No. 8236829 на имя Neubert et al., под названием Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated ION Channels, выданный 7 августа, 2012;

патент США No. 7989481 на имя Neubert et al., под названием Indane Derivatives as Modulators of Sodium Channels, выданный 2 августа, 2011;

патент США No. 7705031 на имя Wilson et al., под названием Benzimidazoles Useful as Modulators of Ion Channels, выданный 28 апреля, 2010.

VI. Включение путем ссылки

Ссылки и цитаты на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, статьи, веб-контент, были сделаны на протяжении всего настоящего раскрытия. Все такие документы включены в настоящий

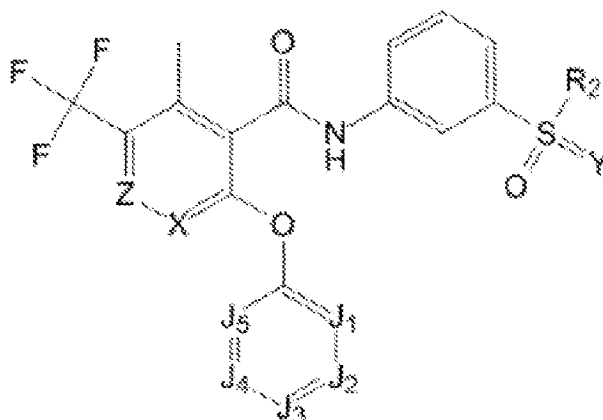
документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

VII. Эквиваленты

Различные модификации изобретения и множество его дополнительных вариантов осуществления, помимо показанных и описанных в настоящем документе, станут очевидными специалистам в данной области из полного содержания настоящего документа, включая ссылки на цитируемую в настоящем документе научную и патентную литературу. Предмет настоящего изобретения содержит важную информацию, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы к практике настоящего изобретения в его различных вариантах осуществления и их эквивалентах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



(II),

где:

каждый из J₁, J₂, J₄ и J₅ независимо представляет собой N, N-O или CR₆;

J₃ представляет собой N, N-O или CR₇;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR₈ или O;

Z представляет собой CH, N или N-O,

R₂ представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

в каждом случае R₆ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₃ алкил, C₃₋₅ циклоалкил, C₁₋₃ алкокси, CD₃ или CT₃; и

R₇ представляет собой H, галоген, -CD₃, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, -CF₃, -OCF₃, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

R₈ представляет собой H, C₁₋₃ алкил или C₃₋₅ циклоалкил, ацил,

при условии, что:

X и Z не могут быть одновременно CH; и

не более двух из J₁, J₂, J₃, J₄ и J₅ представляют собой N или N-O,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Y представляет собой NR₈.

3. Соединение по п. 1, где Y представляет собой O.

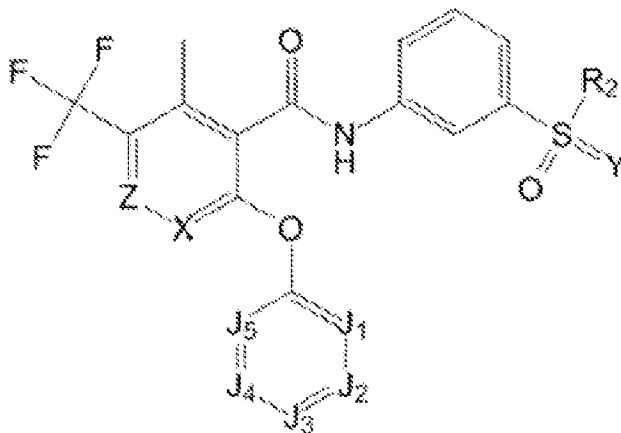
4. Соединение по п. 1, где R₂ представляет собой алкил.

5. Соединение по п. 4, где R₂ представляет собой -CH₃.

6. Соединение по п. 1, где ни один из J₁, J₂, J₃, J₄ и J₅ не является N или N-O.

7. Соединение по п. 1, где один из J₁, J₂, J₃, J₄ и J₅ представляет собой N или N-O.

8. Соединение по п. 1, где два из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 и J_5 представляют собой N или N-O.
 9. Соединение по п. 1, где Z представляет собой CH.
 10. Соединение по п. 1, где Z представляет собой N.
 11. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, соединения формулы (II):



(II),

где:

каждый из J_1 , J_2 , J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;
 J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;
 X представляет собой CH или N;
 Y представляет собой NR_8 или O;
 Z представляет собой CH, N или N-O,
 R_2 представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;
 в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

R_8 представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил,

при условии, что:

X и Z не могут быть одновременно CH; и

не более двух из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 и J_5 представляют собой N или N-O,

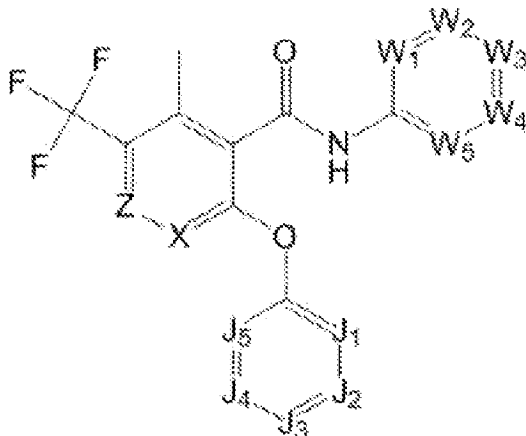
или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п. 11, где Y представляет собой NR_8 .

13. Способ по п. 11, где Y представляет собой O.

14. Способ по п. 11, где R_2 представляет собой алкил.

15. Способ по п. 14, где R_2 представляет собой $-CH_3$.
16. Способ по п. 11, где ни один из J_1, J_2, J_3, J_4 и J_5 не является N или N-O.
17. Способ по п. 11, где один из J_1, J_2, J_3, J_4 и J_5 представляет собой N или N-O.
18. Способ по п. 11, где два из J_1, J_2, J_3, J_4 и J_5 представляют собой N или N-O.
19. Способ по п. 11, где Z представляет собой CH.
20. Способ по п. 11, где Z представляет собой N.
21. Соединение формулы (III):



(III),

где:

каждый из J_1, J_2, J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;

J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;

каждый из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 независимо представляет собой N, CH или CR_9 ;

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH, N или N-O,

в каждом случае R_6 независимо представляет собой -H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой -H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, карбоциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

в каждом случае R_9 независимо представляет собой $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил, $-S(O)(NH)C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил; и

каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из -H и C_{1-5} алкила, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, имеющий 3-6 членов, в котором каждый из C_{1-5} алкила и гетероциклила необязательно замещен, если позволяет валентность,

при условии, что:

не более двух из J_1, J_2, J_3, J_4 и J_5 представляют собой N или N-O;

не более двух из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N;

не более трех из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой CR_9 ; и

X и Z не могут быть одновременно CH,

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 21, где W_3 представляет собой CR_9 .

23. Соединение по п. 22, где R_9 представляет собой $-C(O)NH_2$.

24. Соединение по п. 21, где W_3 представляет собой N.

25. Соединение по п. 21, где W_2 представляет собой CH, и W_4 представляет собой CR_9 .

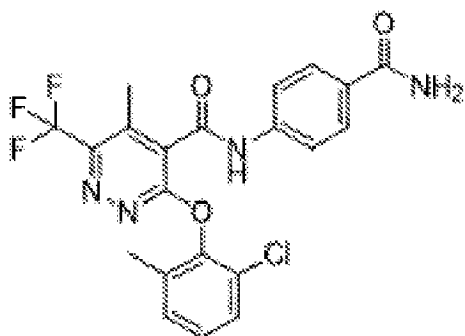
26. Соединение по п. 25, где R_9 представляет собой $-C(O)NH_2$.

27. Соединение по п. 21, где W_2 и W_4 оба представляют собой CR_9 .

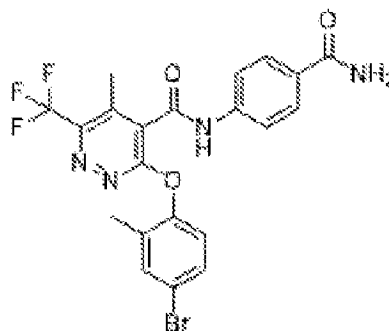
28. Соединение по п. 27, где W_2 представляет собой $C-C(O)NH_2$, и W_4 представляет собой $C-S(O)_2CH_3$.

29. Соединение по п. 21, где X и Z оба представляют собой N.

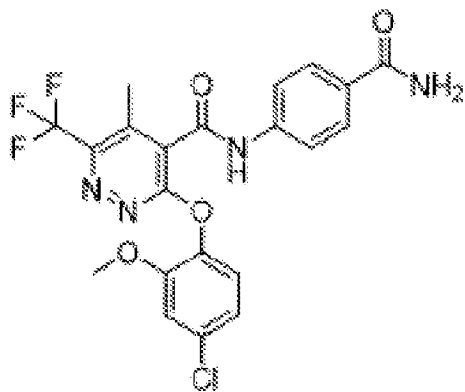
30. Соединение по п. 21, где соединение выбрано из группы, состоящей из формул (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (III-6), (III-7) и (III-8):



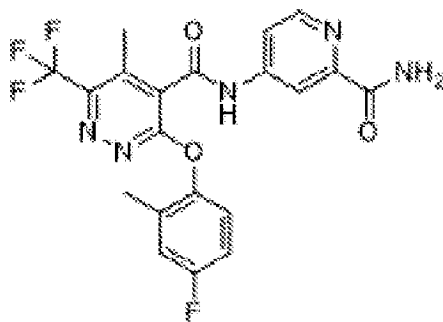
(III-1),



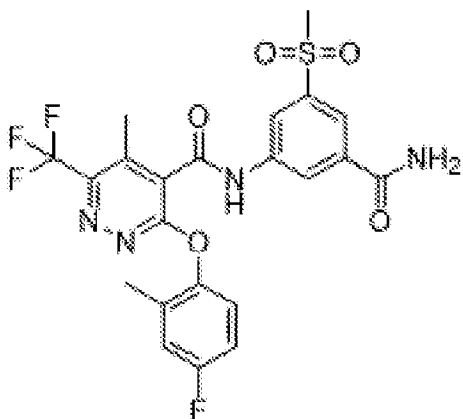
(III-2),



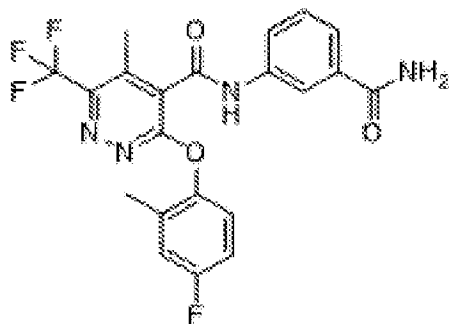
(III-3),



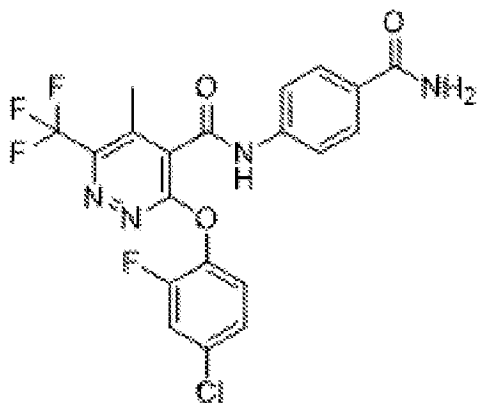
(III-4),



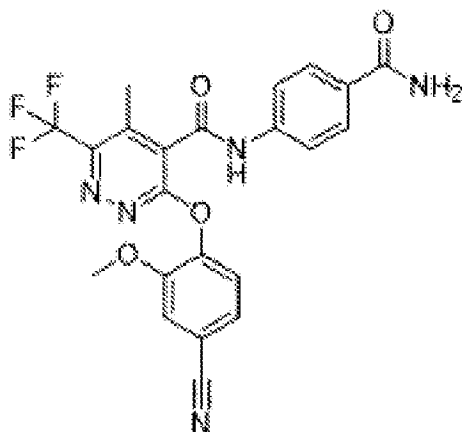
(III-5),



(III-6),

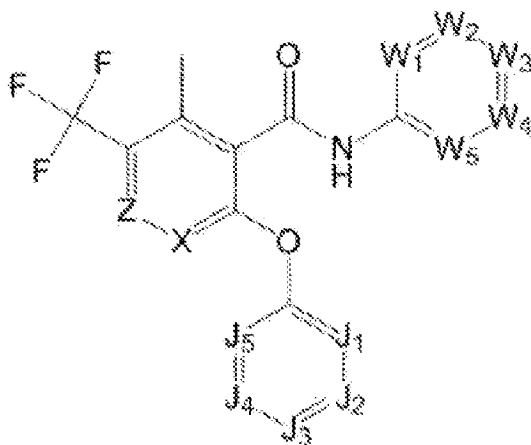


(III-7), и



(III-8).

31. Ингибитор натриевого канала $Na_v1.8$, имеющий структуру формулы (III):



(III),

где:

каждый из J_1 , J_2 , J_4 и J_5 независимо представляет собой N, N-O или CR_6 ;

J_3 представляет собой N, N-O или CR_7 ;

каждый из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 независимо представляет собой N, CH или CR_9 ;

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой CH, N или N-O,

в каждом случае R_6 независимо представляет собой -H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{1-3} алкокси, CD_3 или CT_3 ; и

R_7 представляет собой -H, галоген, $-CD_3$, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, $-CF_3$, $-OCF_3$, карбоциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 3-6 членов, или частично ненасыщенный гетероциклил, O-арил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-гетероарил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, O-циклоалкил, O-циклогетероалкил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность,

в каждом случае R_9 независимо представляет собой $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил, $-S(O)(NH)C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил; и

каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из -H и C_{1-5} алкила, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, имеющий 3-6 членов, в котором каждый из C_{1-5} алкила и гетероциклила необязательно замещен, если позволяет валентность,

при условии, что:

не более двух из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 и J_5 представляют собой N или N-O;

не более двух из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 представляют собой N;

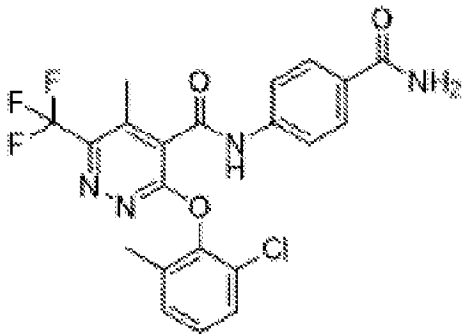
не более трех из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 и W_5 представляют собой CR_9 ; и

X и Z не могут быть одновременно CH,

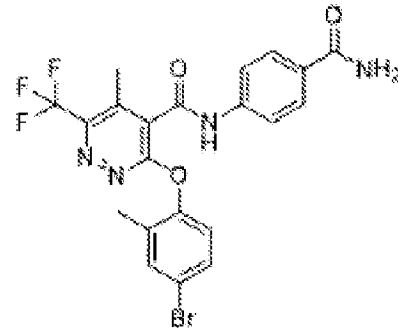
или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Ингибитор по п. 31, где W_3 представляет собой CR_9 .

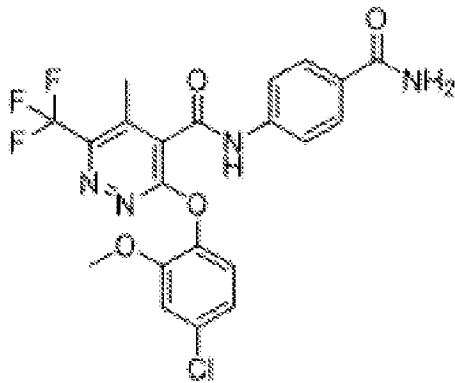
33. Ингибитор по п. 32, где R_9 представляет собой $-C(O)NH_2$.
34. Ингибитор по п. 31, где W_3 представляет собой N.
35. Ингибитор по п. 31, где W_2 представляет собой CH, и W_4 представляет собой CR_9 .
36. Соединение по п. 35, где R_9 представляет собой $-C(O)NH_2$.
37. Ингибитор по п. 31, где W_2 и W_4 оба представляют собой CR_9 .
38. Ингибитор по п. 37, где W_2 представляет собой $C-C(O)NH_2$, и W_4 представляет собой $C-S(O)_2CH_3$.
39. Ингибитор по п. 31, где X и Z оба представляют собой N.
40. Ингибитор по п. 31, где ингибитор представлен структурой, выбранной из группы, состоящей из формул (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-5), (III-6), (III-7) и (III-8):



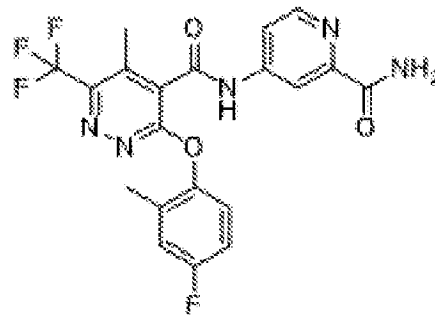
(III-1),



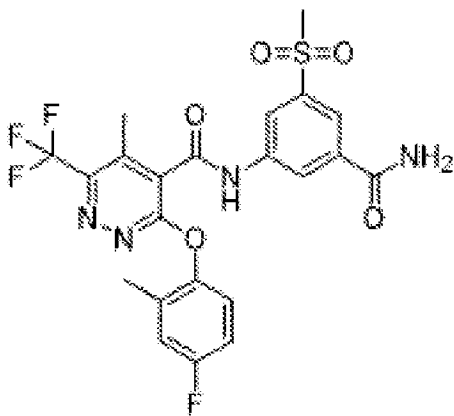
(III-2),



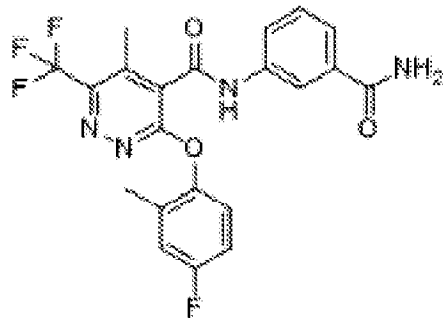
(III-3),



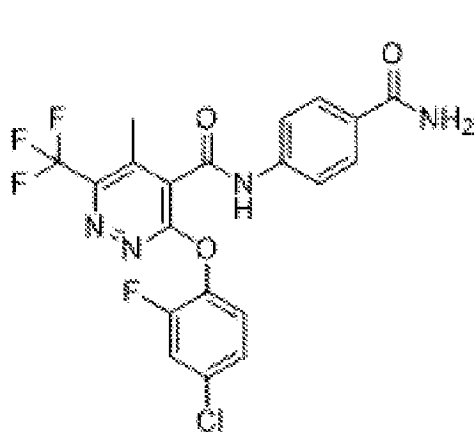
(III-4),



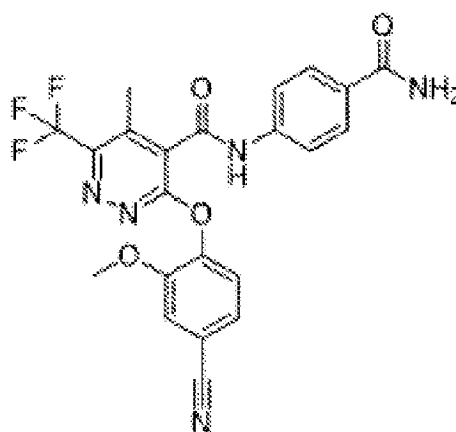
(III-5),



(III-6),

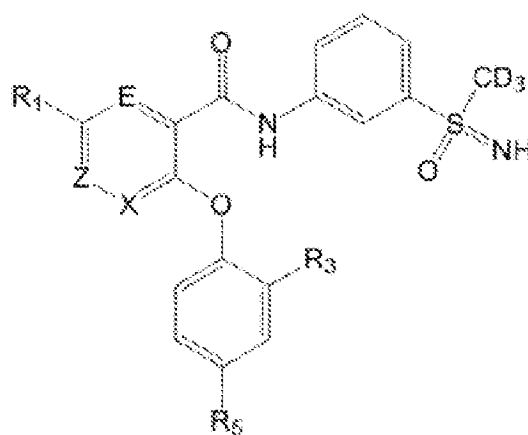


(III-7), и



(III-8).

41. Соединение формулы (I):



(I),

где:

R_1 представляет собой $-CN$ или $-CF_3$;

R_3 представляет собой галоген, алкил, алкокси, или $-CD_3$;

R_5 представляет собой H , галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

E представляет собой CH или CF ;

X представляет собой CH или N ;

Z представляет собой CH или N ; и

$-CD_3$ представляет собой полностью дейтерированную метильную группу, при условии, что X и Z не могут оба представлять собой CH , или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по п. 41, где R_1 представляет собой $-CN$.

43. Соединение по п. 42, где R_1 представляет собой $-CF_3$.

44. Соединение по п. 41, где R_3 представляет собой галоген.

45. Соединение по п. 41, где R₃ представляет собой алкил.

46. Соединение по п. 41, где R₃ представляет собой алкокси.

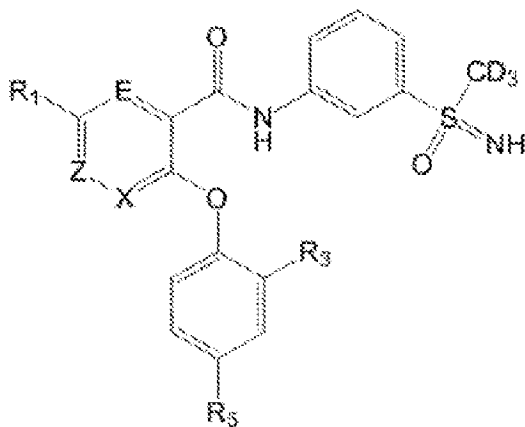
47. Соединение по п. 41, где E представляет собой СН.

48. Соединение по п. 41, где E представляет собой CF.

49. Соединение по п. 41, где Z представляет собой СН.

50. Соединение по п. 41, где Z представляет собой N.

51. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, соединения формулы (I):



(I),

где:

R₁ представляет собой -CN или -CF₃;

R₃ представляет собой галоген, алкил, алкокси или -CD₃;

R₅ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF₃, OCF₃, конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

E представляет собой СН или CF;

X представляет собой СН или N;

Z представляет собой СН или N; и

-CD₃ представляет собой полностью дейтерированную метильную группу, при условии, что X и Z не могут оба представлять собой СН, или его фармацевтически приемлемой соли.

52. Способ по п. 51, где R₁ представляет собой -CN.

53. Способ по п. 52, где R₁ представляет собой -CF₃.

54. Способ по п. 51, где R₃ представляет собой галоген.

55. Способ по п. 51, где R₃ представляет собой алкил.

56. Способ по п. 51, где R₃ представляет собой алкокси.

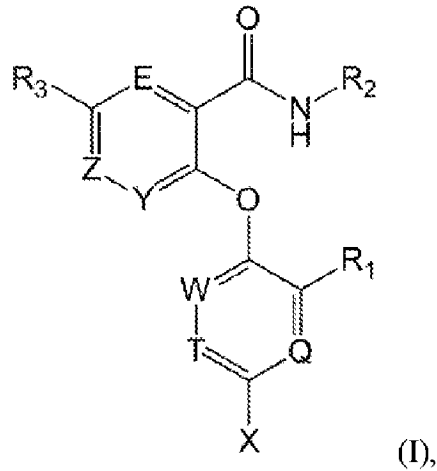
57. Способ по п. 51, где E представляет собой СН.

58. Способ по п. 51, где E представляет собой CF.

59. Способ по п. 51, где Z представляет собой СН.

60. Способ по п. 51, где Z представляет собой N.

61. Соединение формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из - $(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, - $(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, - $(CH_2)_nNR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, - $(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, алкилиминосulfанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, амино, арила, арилалкоксила, арилоксила, - $C(O)NH_2$, - $C(O)NR^eR^j$, - $C(O)R^j$, C_1 - C_4 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 циклогетероалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, - CF_3 , - CN , - CO_2H , - CO_2R^j , циано, -H, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, О-арила, - $OC(O)N(R^j)_2$, - $OC(O)NR^eR^j$, - $OC(O)R^j$, - OC_1 - C_6 алкила, - OC_2 - C_6 алкенила, - OC_2 - C_6 циклогетероалкила, - OC_3 - C_6 циклоалкила, -OH, О-гетероарила, оксазолила, оксо, - $S(O)_2R^j$, - SO_2 арила, - SO_2C_1 - C_6 алкенила, - SO_2C_1 - C_6 алкила, - SO_2C_2 - C_6 циклогетероалкила, - SO_2C_3 - C_6 циклоалкила, SO_2 гетероарила, - SO_2NH_2 , - SO_2NR^e -арила, - $SO_2NR^eC(O)C_1$ - C_6 алкила, - $SO_2NR^eC(O)C_2$ - C_6 циклогетероалкила, - $SO_2NR^eC(O)C_3$ - C_6 циклоалкила, - $SO_2NR^eC_1$ - C_6 алкила, - $SO_2NR^eC_2$ - C_6 алкенила, - $SO_2NR^eC_2$ - C_6 циклогетероалкила, - $SO_2NR^eC_3$ - C_6 циклоалкила, - SO_2NR^e -гетероарила, - SO_3H , - SR^j ,

сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамида $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфонидамилоилфторид $-S(O)(=NR^a)F$, и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$;

ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероциклиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O , S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H ;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1-C_6\text{алкила}$, $-OC_3-C_6\text{циклоалкила}$, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH , CF или N ;

Q представляет собой CH , CF или N ;

T представляет собой CH , CF или N ;

W представляет собой CH , CF или N ;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N , N^+O^- или CH ;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

62. Соединение по п. 61, где R_2 представляет собой необязательно замещенный арил.

63. Соединение по п. 61, где R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

64. Соединение по п. 61, где R_2 представляет собой необязательно замещенный ненасыщенный гетероциклил.

65. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой галоген.

66. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

67. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой C_3 - C_4 циклоалкил.

68. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой галогеналкил.

69. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой галогенциклоалкил.

70. Соединение по п. 61, где R_1 представляет собой H.

71. Соединение по п. 61, где R_3 представляет собой моно-, ди- или тригалоген- C_1 - C_4 алкил.

72. Соединение по п. 61, где R_3 представляет собой $-CF_3$.

73. Соединение по п. 61, где E представляет собой CH или CF.

74. Соединение по п. 61, где E представляет собой N.

75. Соединение по п. 61, где Q представляет собой CH или CF.

76. Соединение по п. 61, где Q представляет собой N.

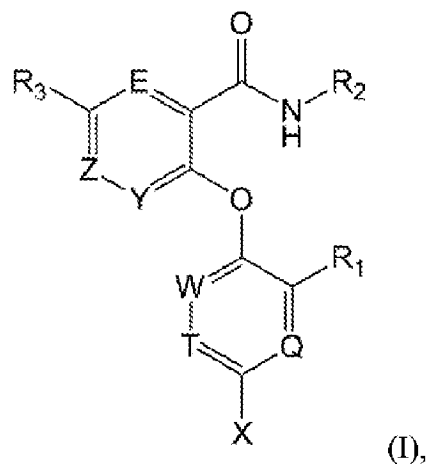
77. Соединение по п. 61, где T представляет собой CH или CF.

78. Соединение по п. 61, где T представляет собой N.

79. Соединение по п. 61, где W представляет собой CH или CF.

80. Соединение по п. 61, где W представляет собой N.

81. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, соединения формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила, где:

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно

конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из арила, гетероарила и ненасыщенного гетероциклила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, amino, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-C(O)R^j$, C_1-C_4 алкоксила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 циклогетероалкила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, циано, $-H$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, O-арила, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_2-C_6$ алкенила, $-OC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-OC_3-C_6$ циклоалкила, $-OH$, O-гетероарила, оксазолила, оксо, $-S(O)_2R^j$, $-SO_2$ арила, $-SO_2C_1-C_6$ алкенила, $-SO_2C_1-C_6$ алкила, $-SO_2C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2C_3-C_6$ циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^e$ -арила, $-SO_2NR^eC(O)C_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC(O)C_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC(O)C_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^eC_1-C_6$ алкила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ алкенила, $-SO_2NR^eC_2-C_6$ циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3-C_6$ циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамид $-S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфонидаилфторид $-S(O)(=NR^a)F$ и сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$, где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен R^kR^l ; и

каждый гетероатом в гетероариле, ненасыщенном гетероциклиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O, S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-H$, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

каждый R^e независимо представляет собой $-H$, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил,

циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_3$ - C_6 циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH или CF;

Q представляет собой CH, CF или N;

T представляет собой CH, CF или N;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N или N^+O^- ,

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемой соли.

82. Способ по п. 81, где R_2 представляет собой необязательно замещенный арил.

83. Способ по п. 81, где R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

84. Способ по п. 81, где R_2 представляет собой необязательно замещенный ненасыщенный гетероциклил.

85. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой галоген.

86. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

87. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой C_3 - C_4 циклоалкил.

88. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой галогеналкил.

89. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой галогенциклоалкил.

90. Способ по п. 81, где R_1 представляет собой H.

91. Способ по п. 81, где R_3 представляет собой моно-, ди- или тригалоген- C_1 - C_4 алкил.

92. Способ по п. 81, где R_3 представляет собой $-CF_3$.

93. Способ по п. 81, где E представляет собой CH или CF.

94. Способ по п. 81, где E представляет собой N.

95. Способ по п. 81, где Q представляет собой CH или CF.

96. Способ по п. 81, где Q представляет собой N.

97. Способ по п. 81, где T представляет собой CH или CF.

98. Способ по п. 81, где T представляет собой N.

99. Способ по п. 81, где W представляет собой CH или CF.

100. Способ по п. 81, где W представляет собой N.

101. Способ по п. 81, где состояние выбрано из группы, состоящей из абдоминальной раковой боли, острого кашля, острого идиопатического поперечного миелита, острого зуда, острой боли, острой боли при серьезной травме/повреждении, гиперреактивности дыхательных путей, аллергического дерматита, аллергии, анкилозирующего спондилита, астмы, атопии, болезни Бехчета, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли при раке костей, повреждения плечевого сплетения, ожоговой травмы, синдрома жжения полости рта, болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенной головной боли, нейропатической остеоартропатии Шарко, мукозита слизистой оболочки полости рта, индуцированного химиотерапией, периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, холестаза, хронического кашля, хронического зуда, хронической боли в пояснице, хронической боли, хронического панкреатита, хронической посттравматической головной боли, хронической генерализованной боли, кластерной головной боли, комплексного регионального болевого синдрома, комплексных региональных болевых синдромов, постоянной односторонней лицевой боли с дополнительными приступами, контактного дерматита, кашля, зубной боли, диабетической нейропатии, диабетической периферической нейропатии, диффузного идиопатического скелетного гиперостоза, боли при дегенерации диска, синдрома Элерса-Данлоса, эндометриоза, буллезного эпидермолиза, эпилепсии, эритромелалгии, болезни Фабри, синдрома фасеточных суставов, синдрома неудачно оперированного позвоночника, наследственной гемиплегической мигрени, фибромиалгии, глоссофарингеальной невралгии, глоссофарингеальной нейропатической боли, подагры, боли при раке головы и шеи, воспалительного заболевания кишечника, воспалительной боли, наследственной эритромелалгии, синдрома раздраженного кишечника, синдрома раздраженного кишечника, зуда, ювенильного идиопатического артрита, мастоцитоза, мелореостоза, мигрени, рассеянного склероза, мышечно-скелетного нарушения, миофасциальной орофациальной боли, нейродегенерации после ишемии, нейрофиброматоза II типа, нейропатической глазной боли, нейропатической боли, нейропатической боли, ноцицептивной боли, некардиальной боли в грудной клетке, неврита зрительного нерва, боли в слизистой оболочке полости рта, орофациальной боли, остеоартрита, остеоартрита, гиперактивности мочевого пузыря, врожденной пахионихии, боли, боли, возникшей вследствие рака, боли, возникшей вследствие химиотерапии, боли, возникшей вследствие диабета, болевого синдрома, боли при эндопротезировании суставов, панкреатита, болезни Паркинсона, пароксизмального сильного болевого расстройства, пемфигуса, периоперационной боли, периферической нейропатии, персистирующей идиопатической дентоальвеолярной боли, персистирующей идиопатической лицевой боли, фантомной боли в ампутированных конечностях, фантомной боли в ампутированных конечностях, ревматической полимиалгии, постгерпетической невралгии, болевого синдрома после мастэктомии, послеоперационной боли, постинсультной боли, боли после хирургического вмешательства, постторакалотомического болевого синдрома, посттравматического стрессового

расстройства, предоперационной боли, прурита, псориаза, псориатического артрита, пудендальной невралгии, гангренозной пиодермии, периферической нейропатии, индуцированная лучевой терапией, болезни Рейно, почечной колики, почечной колики, почечной недостаточности, ревматоидного артрита, боли в слюнных железах, саркоидоза, ишиалгии, склеродермии, серповидноклеточной анемии, нейропатии мелких волокон, боли при травме спинного мозга, спондилолистеза, спонтанной боли, боли в культе, подострого кашля, заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, головной боли напряжения, невралгии тройничного нерва, сосудистых язв на ногах, вульводинии и расстройства, связанного с хлыстовой травмой.

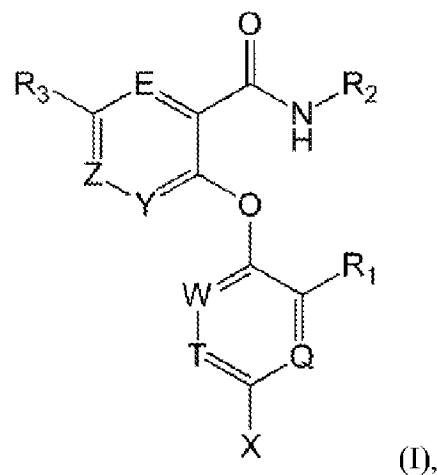
102. Способ по п. 101, где состояние выбрано из группы, состоящей из абдоминальной раковой боли, острого идиопатического поперечного миелита, острой боли, острой боли при серьезной травме/повреждении, анкилозирующего спондилита, болезни Бехчета, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли при раке костей, повреждения плечевого сплетения, синдрома жжения полости рта, болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенной головной боли, нейропатической остеоартропатии Шарко, мукозита слизистой оболочки полости рта, индуцированного химиотерапией, периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, хронической боли в пояснице, хронической боли, хронического панкреатита, хронической посттравматической головной боли, хронической генерализованной боли, кластерной головной боли, комплексного регионального болевого синдрома, постоянной односторонней лицевой боли с дополнительными приступами, зубной боли, комплексных региональных болевых синдромов, диабетической периферической нейропатии, диффузного идиопатического скелетного гиперостоза, боли при дегенерации диска, синдрома Элерса-Данлоса, эндометриоза, буллезного эпидермолиза, эритромелалгии, болезни Фабри, синдрома фасеточных суставов, синдрома неудачно оперированного позвоночника, наследственной гемиплегической мигрени, фибромиалгии, глоссофарингеальной невралгии, глоссофарингеальной нейропатической боли, подагры, боли при раке головы и шеи, воспалительного заболевания кишечника, воспалительной боли, синдрома раздраженного кишечника, ювенильного идиопатического артрита, мастоцитоза, мелореостоза, мигрени, рассеянного склероза, миофасциальной орофациальной боли, нейрофиброматоза II типа, нейропатической глазной боли, нейропатической боли, нейропатической боли, ноцицептивной боли, некардиальной боли в грудной клетке, боли в слизистой оболочке полости рта, орофациальной боли, остеоартрита, врожденной пахионихии, боли, боли, возникшей вследствие рака, боли, возникшей вследствие химиотерапии, боли, возникшей вследствие диабета, болевого синдрома, боли при эндопротезировании суставов, болезни Паркинсона, пароксизмального сильного болевого расстройства, пемфигуса, периоперационной боли, персистирующей идиопатической дентоальвеолярной боли, персистирующей идиопатической лицевой боли, фантомной боли в ампутированных конечностях, фантомной боли в ампутированных конечностях, ревматической полимиалгии, болевого

синдрома после мастэктомии, послеоперационной боли, постинсультной боли, боли после хирургического вмешательства, постторакаотомического болевого синдрома, посттравматического стрессового расстройства, предоперационной боли, псориаза, псориатического артрита, пудендальной невралгии, гангренозной пиодермии, периферической нейропатии, индуцированной лучевой терапией, болезни Рейно, почечной колики, ревматоидного артрита, боли в слюнных железах, саркоидоза, склеродермии, серповидноклеточной анемии, нейропатии мелких волокон, боли при травме спинного мозга, спондилолистеза, спонтанной боли, боли в культе, заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, головной боли напряжения, сосудистых язв на ногах, вульводинии и расстройства, связанного с хлыстовой травмой.

103. Способ по п. 101, где состояние выбрано из группы, состоящей из острого зуда, аллергического дерматита, хронического зуда, контактного дерматита, зуда и пруригита.

104. Способ по п. 101, где состояние выбрано из группы, состоящей из острого кашля, хронического кашля, кашля и подострого кашля.

105. Соединение формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из циклоалкила, содержащего 4-6 членов кольца, циклогетероалкила, содержащего 5-6 членов кольца, спироциклоалкила, содержащего 5-14 членов кольца, и спироциклогетероалкила, содержащего 5-14 членов кольца, где:

каждый из циклоалкила, циклогетероалкила, спироциклоалкила и спироциклогетероалкила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из циклоалкила, циклогетероалкила, спироциклоалкила, и спироциклогетероалкила необязательно замещен одной или несколькими группами,

выбранными из группы, состоящей из $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^j$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^j$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, амина, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^j$, циано, $-\text{H}$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, O -арила, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_2\text{-C}_6$ алкенила, $-\text{OC}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкила, $-\text{OC}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{OH}$, O -гетероарила, оксазолила, оксо, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$, $-\text{SO}_2$ арила, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкенила, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкила, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^e$ -арила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{SO}_2\text{NR}^e$ -гетероарила, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^j$, сульфоксиминил $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, сульфонидамида $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, сульфонидаил фторид $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^a)\text{F}$, сульфондиимин $-\text{S}(=\text{NR}^a)_2\text{R}^a$ и R^kR^l , где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$; и

каждый гетероатом в циклогетероалкиле, спироциклогетероалкиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O , S или $\text{N}(\text{R}^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, циано, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, моно-, ди- и тригалоген- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H ;

каждый R^e независимо представляет собой $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой $-\text{H}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый R^j независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, галогена, циано и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH или CF;

Q представляет собой CH, CF или N;

T представляет собой CH, CF или N;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N или N^+O^- ,

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

106. Соединение по п. 105, где R_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

107. Соединение по п. 105, где R_2 представляет собой необязательно замещенный циклогетероалкил.

108. Соединение по п. 105, где R_2 представляет собой необязательно замещенный спироциклоалкил.

109. Соединение по п. 105, где R_2 представляет собой необязательно замещенный спироциклогетероалкил.

110. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой галоген.

111. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

112. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой C_3 - C_4 циклоалкил.

113. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой галогеналкил.

114. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой галогенциклоалкил.

115. Соединение по п. 105, где R_1 представляет собой H.

116. Соединение по п. 105, где R_3 представляет собой $-CF_3$.

117. Соединение по п. 105, где E представляет собой CH или CF.

118. Соединение по п. 105, где E представляет собой N.

119. Соединение по п. 105, где Q представляет собой CH или CF.

120. Соединение по п. 105, где Q представляет собой N.

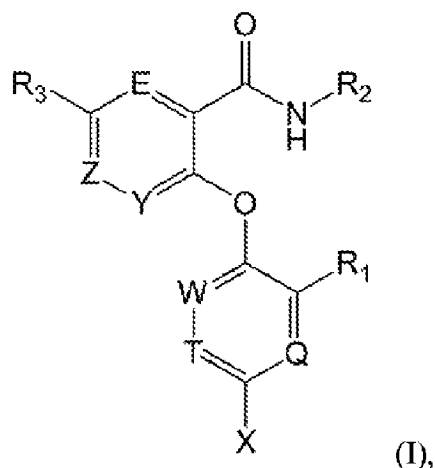
121. Соединение по п. 105, где T представляет собой CH или CF.

122. Соединение по п. 105, где T представляет собой N.

123. Соединение по п. 105, где W представляет собой CH или CF.

124. Соединение по п. 105, где W представляет собой N.

125. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, соединения формулы (I):



где:

R_1 представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

R_2 выбран из группы, состоящей из циклоалкила, содержащего 4-6 членов кольца, циклогетероалкила, содержащего 5-6 членов кольца, спироциклоалкила, содержащего 5-14 членов кольца, и спироциклогетероалкила, содержащего 5-14 членов кольца, где:

каждый из циклоалкила, циклогетероалкила, спироциклоалкила и спироциклогетероалкила необязательно конденсирован с одним, выбранным из группы, состоящей из необязательно насыщенного карбоциклила, содержащего 5-6 членов кольца, и необязательно насыщенного гетероциклила, содержащего 5-6 членов кольца и 1-3 гетероатома;

каждый из циклоалкила, циклогетероалкила, спироциклоалкила и спироциклогетероалкила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^jR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^jR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, алкилиминосульфанонила, алкилсульфинила, алкилсульфонамидила, алкилсульфонила, алкилсульфоксида, алкилсульфоксимины, алкилтиоэфира, амино, арила, арилалкоксила, арилоксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-C(O)R^j$, C_1 - C_4 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 циклогетероалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, циано, $-H$, галогена, гетероарила, моно-, ди- и тригалоген- C_1 - C_4 алкила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, морфолинила, нитро, O-арила, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_2$ - C_6 алкенила, $-OC_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-OC_3$ - C_6 циклоалкила, $-OH$, O-гетероарил, оксазолила, оксо, $-S(O)_2R^j$, $-SO_2$ арила, $-SO_2C_1$ - C_6 алкенила, $-SO_2C_1$ - C_6 алкила, $-SO_2C_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, SO_2 гетероарила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^e$ -арила, $-SO_2NR^eC(O)C_1$ - C_6 алкила, $-SO_2NR^eC(O)C_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC(O)C_3$ - C_6 циклоалкила, $-SO_2NR^eC_1$ - C_6 алкила, $-SO_2NR^eC_2$ - C_6 алкенила, $-SO_2NR^eC_2$ - C_6 циклогетероалкила, $-SO_2NR^eC_3$ - C_6 циклоалкила, $-SO_2NR^e$ -гетероарила, $-SO_3H$, $-SR^j$, сульфоксиминил $-S(O)(=NR^a)R^a$, сульфонидамидаид -

$S(O)(=NR^a)N(R^a)_2$, сульфониимидоил фторид $-S(O)(=NR^a)F$, сульфондиимин $-S(=NR^a)_2R^a$ и R^kR^l , где каждый алкенильный, алкильный, ариловый, циклоалкильный, циклогетероалкильный и гетероарильный заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$ и $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$; и

каждый гетероатом в циклогетероалкиле, спироциклогетероалкиле и необязательно насыщенном гетероциклиле независимо представляет собой O, S или $N(R^h)_q$, каждый из которых может находиться в своем окисленном или неокисленном состоянии;

R_3 выбран из группы, состоящей из -H, циано, галогена, C_1-C_4 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 атомами фтора;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, галогеналкил, галогенциклоалкил или H;

каждый R^e независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил;

каждый R^h независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил;

каждый R^j независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 циклогетероалкил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил в R^j необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, -ОН, $-OC_1-C_6\text{алкила}$, $-OC_3-C_6\text{циклоалкила}$, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

R^k и R^l , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или циклогетероалкил, содержащий 3-7 членов кольца;

E представляет собой CH или CF;

Q представляет собой CH, CF или N;

T представляет собой CH, CF или N;

W представляет собой CH, CF или N;

X представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или галогенциклоалкил,

Y представляет собой N или N^+O^- ;

Z представляет собой N или N^+O^- ,

каждый m независимо равен 0-2;

каждый n независимо равен 0-4; и

каждый q независимо равен 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемую соль.

126. Способ по п. 125, где R_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

127. Способ по п. 125, где R_2 представляет собой необязательно замещенный циклогетероалкил.

128. Способ по п. 125, где R_2 представляет собой необязательно замещенный спироциклоалкил.

129. Способ по п. 125, где R_2 представляет собой необязательно замещенный спироциклогетероалкил.

130. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой галоген.

131. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

132. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой C_3 - C_4 циклоалкил.

133. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой галогеналкил.

134. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой галогенциклоалкил.

135. Способ по п. 125, где R_1 представляет собой H.

136. Способ по п. 125, где R_3 представляет собой $-CF_3$.

137. Способ по п. 125, где E представляет собой CH или CF.

138. Способ по п. 125, где E представляет собой N.

139. Способ по п. 125, где Q представляет собой CH или CF.

140. Способ по п. 125, где Q представляет собой N.

141. Способ по п. 125, где T представляет собой CH или CF.

142. Способ по п. 125, где T представляет собой N.

143. Способ по п. 125, где W представляет собой CH или CF.

144. Способ по п. 125, где W представляет собой N.

145. Способ по п. 125, где состояние выбрано из группы, состоящей из абдоминальной раковой боли, острого кашля, острого идиопатического поперечного миелита, острого зуда, острой боли, острой боли при серьезной травме/повреждении, гиперреактивности дыхательных путей, аллергического дерматита, аллергии, анкилозирующего спондилита, астмы, атопии, болезни Бехчета, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли при раке костей, повреждения плечевого сплетения, ожоговой травмы, синдрома жжения полости рта, болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенной головной боли, нейропатической остеоартропатии Шарко, мукозита слизистой оболочки полости рта, индуцированного химиотерапией, периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, холестаза, хронического кашля, хронического зуда, хронической боли в пояснице, хронической боли, хронического панкреатита, хронической посттравматической головной боли, хронической генерализованной боли, кластерной головной боли, комплексного регионального болевого синдрома, комплексных региональных болевых синдромов, постоянной односторонней лицевой боли с дополнительными приступами, контактного дерматита, кашля, зубной боли, диабетической нейропатии, диабетической периферической нейропатии, диффузного идиопатического скелетного гиперостоза, боли при дегенерации диска, синдрома Элерса-Данлоса, эндометриоза, буллезного эпидермолиза, эпилепсии, эритромелалгии, болезни Фабри, синдрома фасеточных суставов, синдрома неудачно оперированного позвоночника, наследственной гемиплегической мигрени, фибромиалгии, глоссофарингеальной невралгии, глоссофарингеальной нейропатической боли, подагры,

боли при раке головы и шеи, воспалительного заболевания кишечника, воспалительной боли, наследственной эритромелалгии, синдрома раздраженного кишечника, синдрома раздраженного кишечника, зуда, ювенильного идиопатического артрита, мастоцитоза, мелореостоза, мигрени, рассеянного склероза, мышечно-скелетного нарушения, миофасциальной орофациальной боли, нейродегенерации после ишемии, нейрофиброматоза II типа, нейропатической глазной боли, нейропатической боли, нейропатической боли, ноцицептивной боли, некардиальной боли в грудной клетке, неврита зрительного нерва, боли в слизистой оболочке полости рта, орофациальной боли, остеоартрита, остеоартрита, гиперактивности мочевого пузыря, врожденной пахионихии, боли, боли, возникшей вследствие рака, боли, возникшей вследствие химиотерапии, боли, возникшей вследствие диабета, болевого синдрома, боли при эндопротезировании суставов, панкреатита, болезни Паркинсона, пароксизмального сильного болевого расстройства, пемфигуса, периоперационной боли, периферической нейропатии, персистирующей идиопатической дентоальвеолярной боли, персистирующей идиопатической лицевой боли, фантомной боли в ампутированных конечностях, фантомной боли в ампутированных конечностях, ревматической полимиалгии, постгерпетической невралгии, болевого синдрома после мастэктомии, послеоперационной боли, постинсультной боли, боли после хирургического вмешательства, постторакального болевого синдрома, посттравматического стрессового расстройства, предоперационной боли, прурита, псориаза, псориатического артрита, пудендальной невралгии, гангренозной пиодермии, периферической нейропатии, индуцированной лучевой терапией, болезни Рейно, почечной колики, почечной колики, почечной недостаточности, ревматоидного артрита, боли в слюнных железах, саркоидоза, ишиалгии, склеродермии, серповидноклеточной анемии, нейропатии мелких волокон, боли при травме спинного мозга, спондилолистеза, спонтанной боли, боли в культе, подострого кашля, заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, головной боли напряжения, невралгии тройничного нерва, сосудистых язв на ногах, вульводинии и расстройства, связанного с хлыстовой травмой.

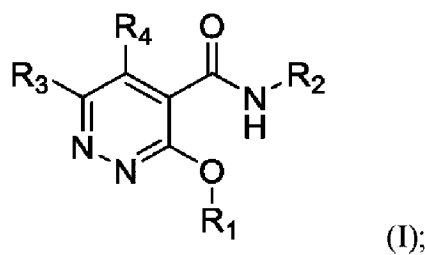
146. Способ по п. 145, где состояние выбрано из группы, состоящей из абдоминальной раковой боли, острого идиопатического поперечного миелита, острой боли, острой боли при серьезной травме/повреждении, анкилозирующего спондилита, болезни Бехчета, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли при раке костей, повреждения плечевого сплетения, синдрома жжения полости рта, болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, цервикогенной головной боли, нейропатической остеоартропатии Шарко, мукозита слизистой оболочки полости рта, индуцированного химиотерапией, периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, хронической боли в пояснице, хронической боли, хронического панкреатита, хронической посттравматической головной боли, хронической генерализованной боли, кластерной головной боли, комплексного регионального болевого синдрома, постоянной односторонней лицевой боли с дополнительными приступами, зубной боли, комплексных

региональных болевых синдромов, диабетической периферической нейропатии, диффузного идиопатического скелетного гиперостоза, боли при дегенерации диска, синдрома Элерса-Данлоса, эндометриоза, буллезного эпидермолиза, эритромелалгии, болезни Фабри, синдрома фасеточных суставов, синдрома неудачно оперированного позвоночника, наследственной гемиплегической мигрени, фибромиалгии, глоссофарингеальной невралгии, глоссофарингеальной нейропатической боли, подагры, боли при раке головы и шеи, воспалительного заболевания кишечника, воспалительной боли, синдрома раздраженного кишечника, ювенильного идиопатического артрита, мастоцитоза, мелореостоза, мигрени, рассеянного склероза, миофасциальной орофациальной боли, нейрофиброматоза II типа, нейропатической глазной боли, нейропатической боли, нейропатической боли, ноцицептивной боли, некардиальной боли в грудной клетке, боли в слизистой оболочке полости рта, орофациальной боли, остеоартрита, врожденной пахионихии, боли, боли, возникшей вследствие рака, боли, возникшей вследствие химиотерапии, боли, возникшей вследствие диабета, болевого синдрома, боли при эндопротезировании суставов, болезни Паркинсона, пароксизмального сильного болевого расстройства, пемфигуса, периоперационной боли, персистирующей идиопатической дентоальвеолярной боли, персистирующей идиопатической лицевой боли, фантомной боли в ампутированных конечностях, фантомной боли в ампутированных конечностях, ревматической полимиалгии, болевого синдрома после мастэктомии, послеоперационной боли, постинсультной боли, боли после хирургического вмешательства, постторакаломического болевого синдрома, посттравматического стрессового расстройства, предоперационной боли, псориаза, псориазического артрита, пудендальной невралгии, гангренозной пиодермии, периферической нейропатии, индуцированной лучевой терапией, болезни Рейно, почечной колики, ревматоидного артрита, боли в слюнных железах, саркоидоза, склеродермии, серповидноклеточной анемии, нейропатии мелких волокон, боли при травме спинного мозга, спондилолистеза, спонтанной боли, боли в культе, заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, головной боли напряжения, сосудистых язв на ногах, вульводинии и расстройства, связанного с хлыстовой травмой.

147. Способ по п. 145, где состояние выбрано из группы, состоящей из острого зуда, аллергического дерматита, хронического зуда, контактного дерматита, зуда и пруригита.

148. Способ по п. 145, где состояние выбрано из группы, состоящей из острого кашля, хронического кашля, кашля и подострого кашля.

149. Соединение формулы (I):



где:

R_1 представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила и арилалкоксила;

R_2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфанила, алкилсульфоксида, сульфонила, морфолинила и оксазолила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $-NO_2$;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила и морфолинила, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3-C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 ;

и его фармацевтически приемлемые соли.

150. Соединение по п. 149, где:

R_1 представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил является незамещенным или замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, галогена, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$, и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, и $-S-CF_3$;

R_2 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразолила, пиридин-1-оксида, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-триазолила и 1,3-бензотиазолила, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиридин-1-оксид, 1,2,3-

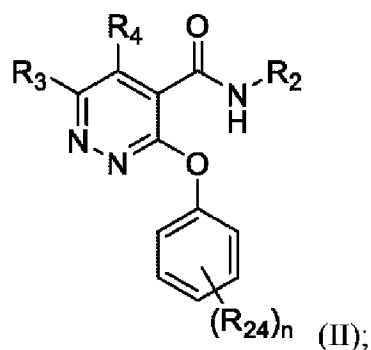
тиадиазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3-бензотиазолил являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₁-C₈ алкила, галогена, циано, оксо, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃ и -CHF₂, -(CH₂)_q-OH, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, морфолинила, оксазолила, -C(=O)-R₈, где R₈ выбран из группы, состоящей из -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, и C₁-C₄ алкила, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, и -N=S(=O)-(R₁₁)₂, где каждый R₉ независимо представляет собой C₁-C₄ алкил, -CF₃ или -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄ алкил, и R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил, при условии, что когда Y представляет собой азот и R₂ представляет собой фенил или пиридил, R₈ не может быть -NR₆R₇;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, -CF₃, C₁-C₈ алкоксила, -O-CH(F)₂, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₈ циклоалкила, -N⁺(=O)-O⁻;

R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C₁-C₈ алкоксила, -CF₃, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила и морфолинила, при условии, что R₃ и R₄ одновременно не являются водородом; или

R₃ и R₄ вместе образуют C₃-C₅ карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R₃ и R₄.

151. Соединение по п. 149, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



где:

R₂ выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила и гетероцикла, где арил, гетероарил и гетероцикл незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген-C₁-C₄ алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₈ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C₁-C₈ алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, арилалкоксила, оксо, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилиминосульфанила, алкилсульфооксида, сульфонила, морфолинила и оксазолила;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C₁-C₈ алкоксила,

моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $-NO_2$;

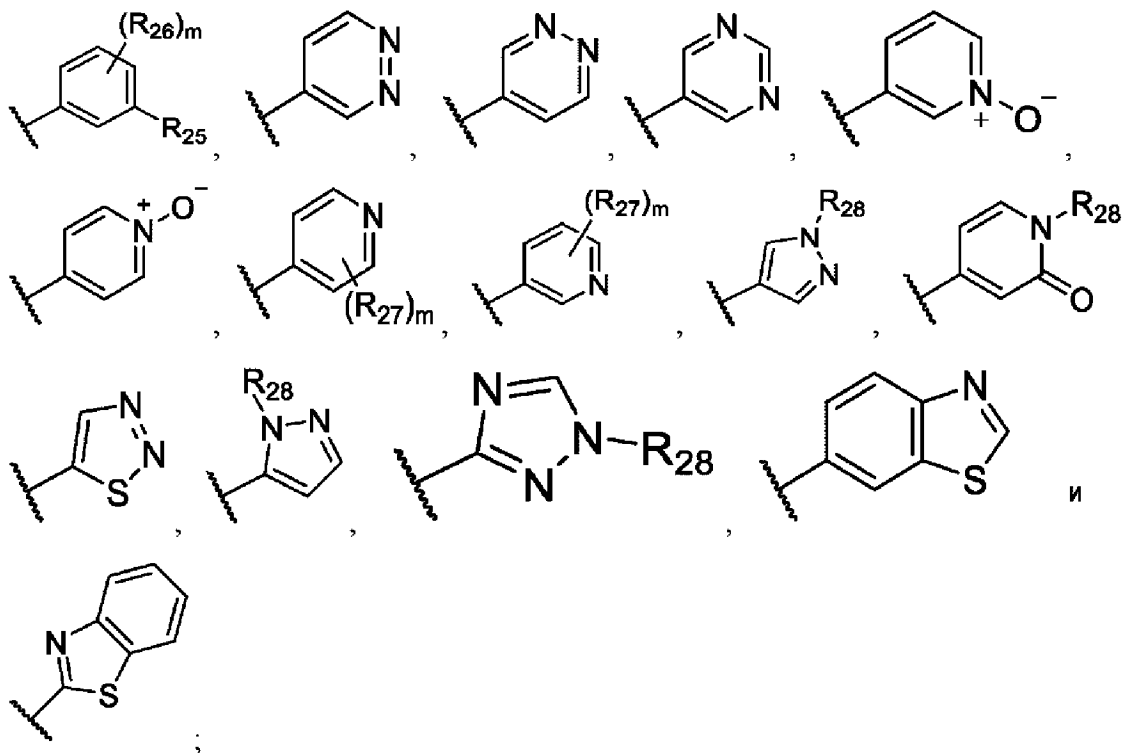
R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкоксила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила и морфолина, при условии, что R_3 и R_4 одновременно не являются водородом; или

R_3 и R_4 вместе образуют C_3-C_5 карбоциклическое кольцо, включающее атомы углерода, к которым присоединены R_3 и R_4 ;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_{24} независимо выбран из группы, состоящей из моно-, ди- и тригалоген- C_1-C_4 алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, галогена, гетероарила, циано, amino, нитро, арилоксила, арила, C_1-C_8 алкоксила, моно-, ди- или тригалогеналкоксила, сульфанила, трифторметилсульфанила и арилалкоксила.

152. Соединение по п. 151, где R_2 выбран из группы, состоящей из:



где:

m представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R_{25} выбран из группы, состоящей из H, морфолина, оксазолила, галогена, циано, $-(CH_2)_q-OH$, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-C(=O)-R_8$, где R_8 выбран из группы, состоящей из $-NR_6R_7$ и C_1-C_4 алкила, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, $-S(=O)-R_9$, $-S(=O)_2-R_9$, $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$, и $-N=S(=O)-(R_{11})_2$, где каждый R_9 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, $-CF_3$ или $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила, R_{10} представляет собой H или C_1-C_4 алкил, и R_{11} представляет собой C_1-C_4

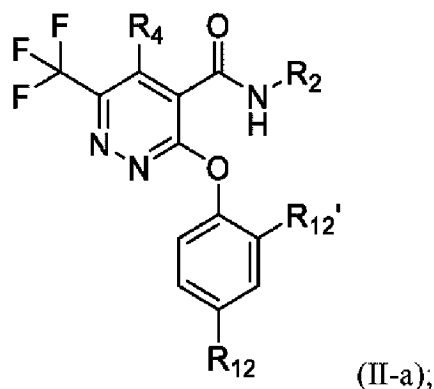
алкил, при условии, что когда Y представляет собой азот и R₂ представляет собой фенил или пиридил, R₈ не может быть -NR₆R₇;

R₂₆ представляет собой галоген или циано;

каждый R₂₇ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₈ алкоксила, циано, -и NR₆R₇; и

каждый R₂₈ независимо представляет собой H или C₁-C₄ алкил.

153. Соединение по п. 151, где соединение представляет собой соединение формулы (II-a):



где:

R₂ выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил или гетероарил необязательно замещен группой заместителей, выбранной из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₁-C₈ алкила, галогена, циано, оксо, гетероциклоалкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂, -(CH₂)_q-OH, где q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, морфолинила, оксазолила, -C(=O)-R₈, где R₈ выбран из группы, состоящей из -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, и C₁-C₄ алкила, -S(=O)-R₉, -S(=O)₂-R₉, -S(=O)(=NR₁₀)-R₁₁, и -N=S(=O)-(R₁₁)₂, где каждый R₉ независимо представляет собой C₁-C₄ алкил, -CF₃ или -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила, R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄ алкил, и R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил;

R₁₂ выбран из группы, состоящей из галогена, -OR₂₃, где R₂₃ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂; и

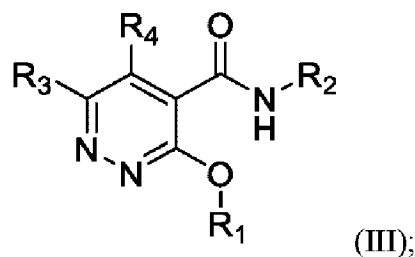
R_{12'} выбран из группы, состоящей из H, галогена, -OR₁₃, где R₁₃ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CH₂F и -CHF₂.

154. Соединение по п. 153, где арил и гетероарил выбраны из группы, состоящей из фенила, бензотиазолила, пиридила, пиридил-N-оксида, пиридазинила и пиримидинила.

155. Соединение по п. 154, где R₂ выбран из группы, состоящей из (трифторсульфонил)фенила, 1,2,4-триазиолила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 2-фтор-5-метилсульфонилфенила, 2-метокси-4-пиридила, 2-метил-4-пиридила, 3-(диметилсульфамоил)фенила, 3-(метилсульфонимидоил)фенила, 3-(N,S-

диметилсульфонимидоил)фенила, 3-карбамоилфенила, 3-цианофенила, 3-диметилсульфамоилфенила, 3-метилсульфинилфенила, 3-метилсульфонилфенила, 3-морфолинофенила, 3-оксазол-5-илфенила, 3-пиридила, 4-цианофенила, 4-пиридила, 6-циано-3-пиридила, 6-метил-3-пиридила, диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден]амино]фенила, фенила, пиразолила, пиридазин-4-ила, пиридазинила, пиридин-4-ила, пиридила, пиримидин-4-ила, пиримидинила и триазазолила.

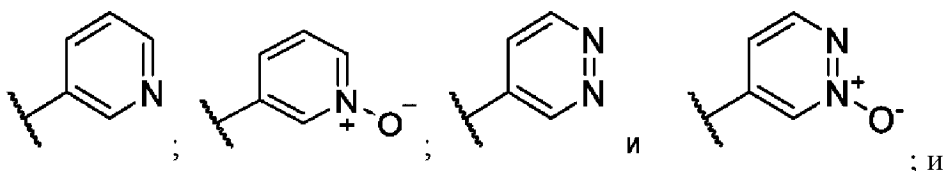
156. Соединение по п. 149, где соединение представляет собой соединение формулы (III):



где:

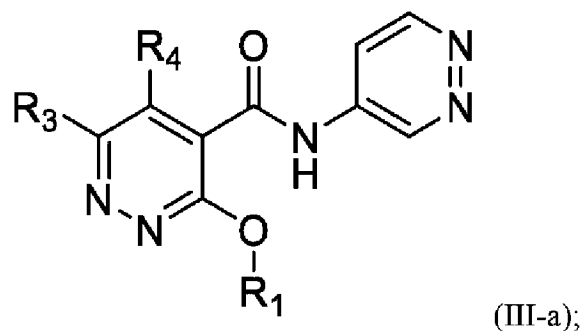
R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂ и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила;

R₂ выбран из группы, состоящей из:



R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

157. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-a):



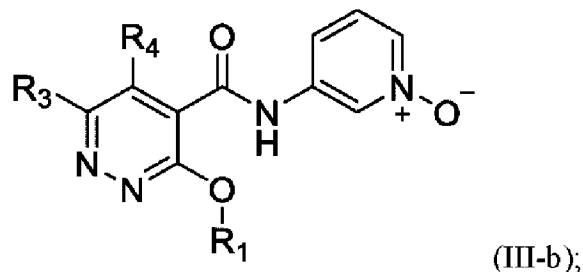
где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1-C_8 алкила, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила; и

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

158. Соединение по п. 157, где R_1 выбран из группы, состоящей из 2,4-дихлорфенила, 4-дифторметоксифенила и 2-хлор-4-метоксифенила.

159. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-b):

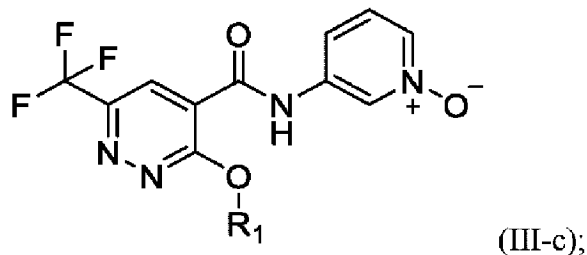


где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1-C_8 алкила, $-O-R_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$, и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 алкила; и

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

160. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-c):



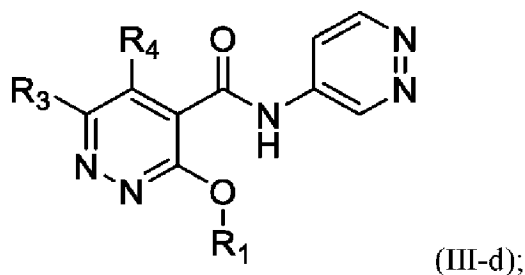
где:

R_1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими из галогена, C_1-

C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂ и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

161. Соединение по п. 160, где R₁ выбран из группы, состоящей из 4-фтор-2-метоксифенила, 4-фтор-2-метилфенила, 4-дифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2,4-дифторфенила и 3,4-дифторфенила.

162. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-d):

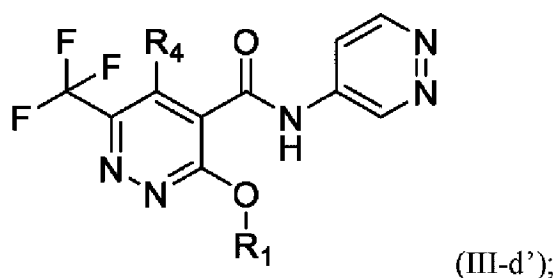


где:

R₁ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C₁-C₈ алкила, -O-R₅, где R₅ выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, -CF₃, -CHF₂, и -(CH₂)_p-CF₃, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, -S-CF₃, -NR₆R₇, где R₆ и R₇ выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила; и

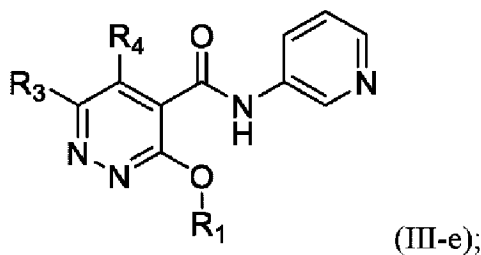
R₃ и R₄ представляют собой H или -CF₃, при условии, что если R₃ представляет собой H, то R₄ представляет собой -CF₃, а если R₄ представляет собой H, то R₃ представляет собой -CF₃.

163. Соединение по п. 162, где соединение представляет собой соединение формулы (III-d'):



где R₁ выбран из группы, состоящей из 4-трифторметоксифенила, 4-дифторметоксифенила, 2-хлор-4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила.

164. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-e):

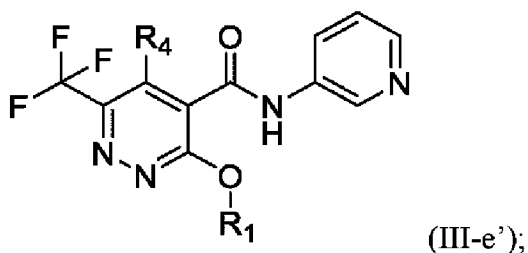


где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила; и

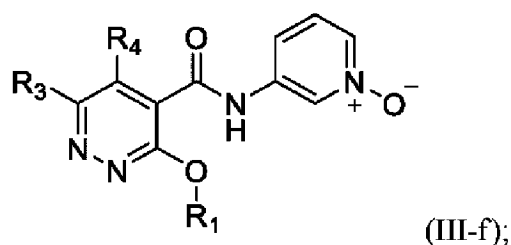
R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$.

165. Соединение по п. 164, где соединение представляет собой соединение формулы (III-e')



где R_1 выбран из группы, состоящей из 4-дифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2-хлор-4-трифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила.

166. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-f):



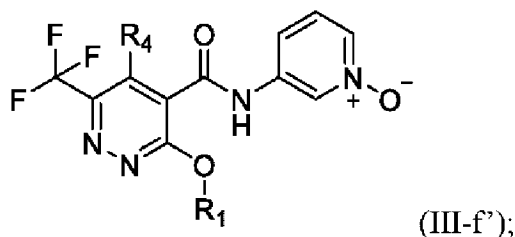
где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, -

CHF_2 и $-(\text{CH}_2)_p\text{-CF}_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-\text{S-CF}_3$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; и

R_3 и R_4 представляют собой H или $-\text{CF}_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H , то R_4 представляет собой $-\text{CF}_3$, а если R_4 представляет собой H , то R_3 представляет собой $-\text{CF}_3$.

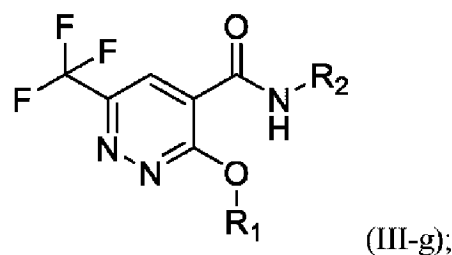
167. Соединение по п. 166, где соединение представляет собой соединение формулы (III-f^o):



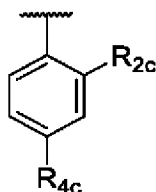
где:

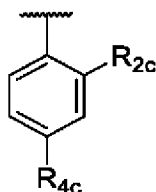
R_1 выбран из группы, состоящей из 4-фтор-2-метилфенила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2,4-дифторфенила, 4-дифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2-хлор-4-метоксифенила, 3,4-дифторфенила, и 2-хлор-4-фторфенила.

168. Соединение по п. 156, где соединение представляет собой соединение формулы (III-g):

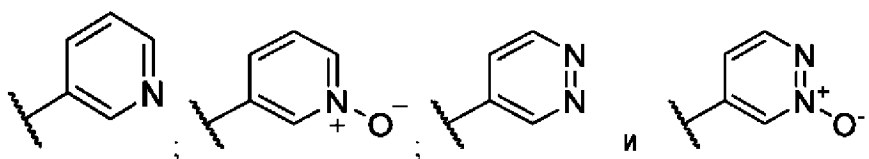


где:

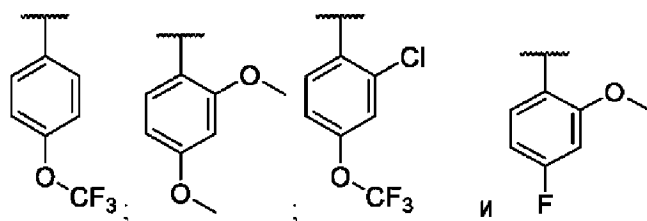


R_1 представляет собой , где R_{2c} выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила; и R_{4c} выбран из группы, состоящей из $-\text{OCF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксила и галогена; и

R_2 выбран из группы, состоящей из:



169. Соединение по п. 168, где R_1 выбран из группы, состоящей из:



170. Соединение по п. 168, где соединение формулы (Ш-g) выбрано из группы, состоящей из:

3-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин 1-оксида;

3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

N-(пиридазин-4-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(пиридазин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо;

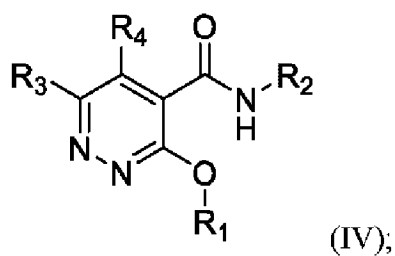
5-(3-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида;

5-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида;

5-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида; и

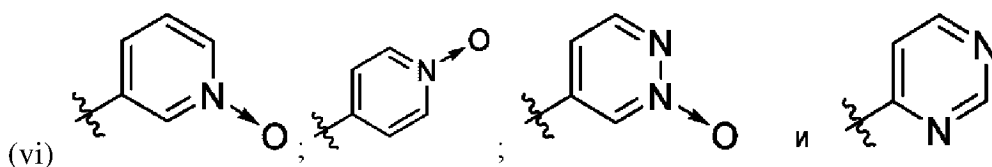
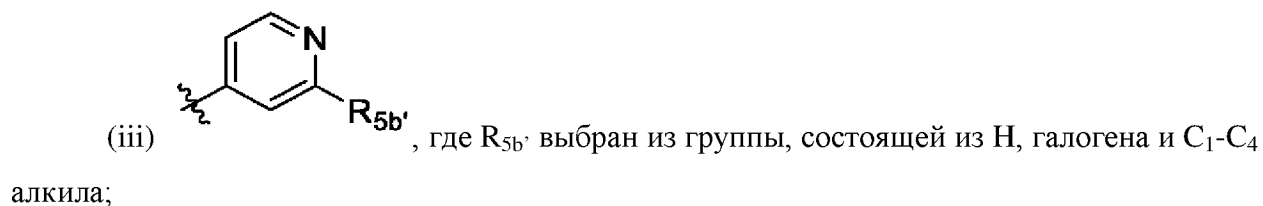
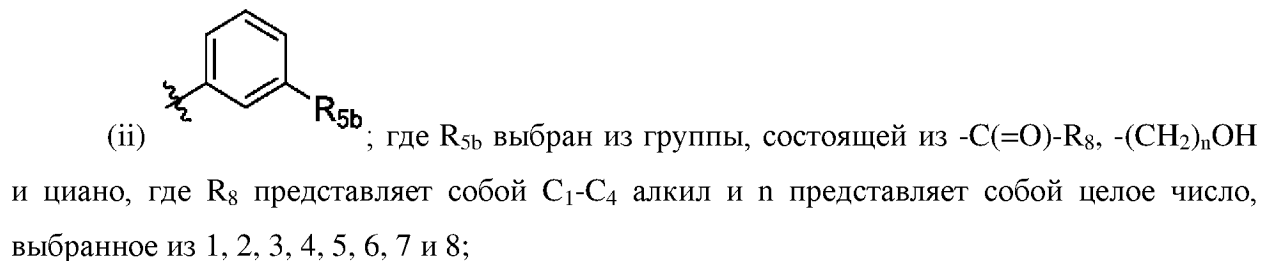
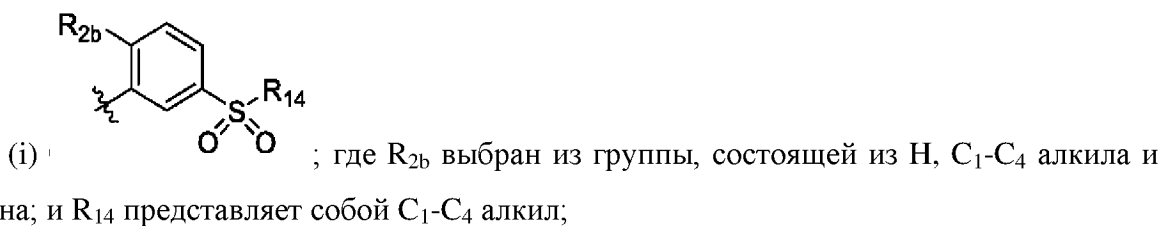
5-(3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридазин 1-оксида.

171. Соединение по п. 149, где соединение представляет собой соединение формулы (IV):

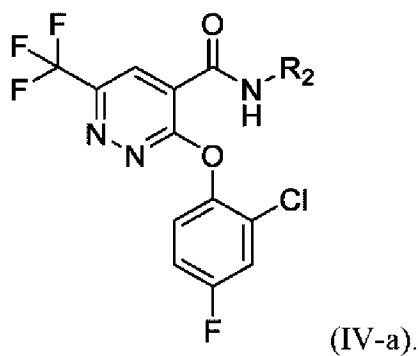


где:

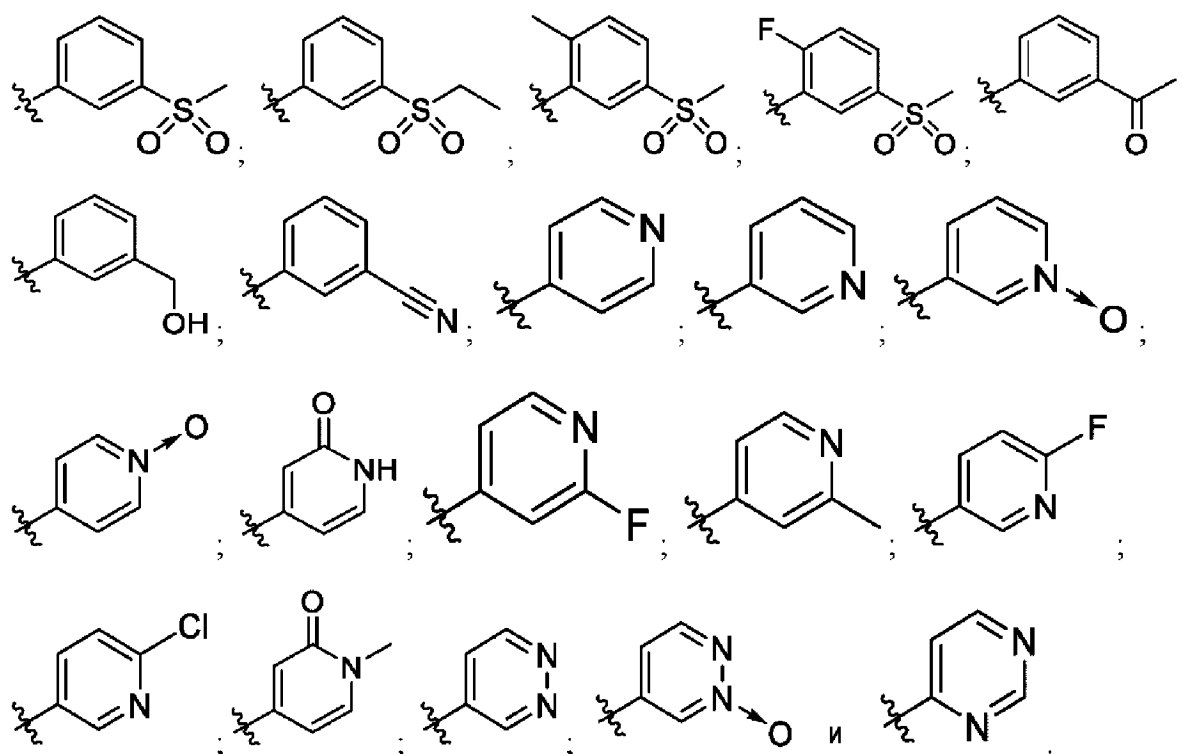
R₂ выбран из группы, состоящей из:



172. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-a):



173. Соединение по п. 172, где R₂ выбран из группы, состоящей из:



174. Соединение по п. 172, где соединение формулы (IV-a) выбрано из группы, состоящей из:

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-этилсульфонилфенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонил-6-метил-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-метилсульфонил-6-фтор-фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

N-(3-ацетилфенил)-3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-[3-(гидроксиметил)фенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-[3-цианофенил]-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(3-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(4-пиридил-N-оксид)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-фтор-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-метил-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-фтор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(6-хлор-3-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

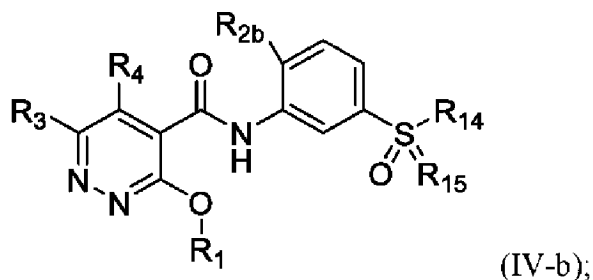
3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(1-метил-2-оксо-4-пиридил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиридазин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксидопиридазин-2-ий-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид; и

3-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-пиримидин-4-ил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.

175. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-b):



где:

R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и 1,3-бензотиазол-4-ила, где фенил и пиридил могут быть незамещенными или замещены одним или несколькими из галогена, C_1 - C_8 алкила, $-OR_5$, где R_5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, $-CF_3$, $-CHF_2$, и $-(CH_2)_p-CF_3$, где p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, $-S-CF_3$, $-NR_6R_7$, где R_6 и R_7 выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила;

R_3 и R_4 представляют собой H или $-CF_3$, при условии, что если R_3 представляет собой H, то R_4 представляет собой $-CF_3$, а если R_4 представляет собой H, то R_3 представляет собой $-CF_3$;

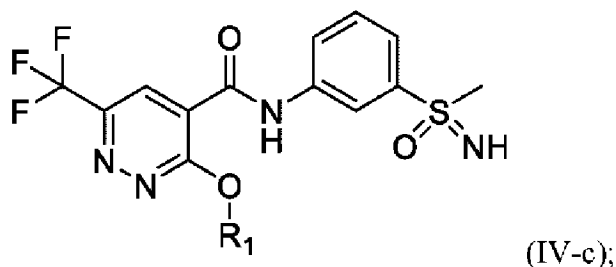
R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила и галогена; и R_{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

R_{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

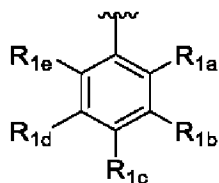
R_{15} представляет собой О или NR_{10} , где R_{10} представляет собой Н или C_1 - C_4 алкил.

176. Соединение по п. 175, где R_1 выбран из группы, состоящей из фенила, 4-фторфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,4-диметилфенила, 2-пропилфенила, 2-метокси-4-метилфенила, 2-метокси-4-хлорфенила, 2-изопропоксифенила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-хлор-4-фторфенил, 2-метил-4-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, дифторметоксифенила, 3-фтор-4-трифторметоксифенила, 3-фторфенила, 2,5-дифторфенила, 4-метилфенила, 3-хлор-5-фторфенила, 2-изопропилфенила, 3,4-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 4-(2,2,2-трифторэтокси)фенила, 4-(трифторметилсульфанил)фенила, 2-диметиламинофенила, 2-трифторметилфенила, 2,4-диметоксифенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,5-дихлорфенила, 6-трифторметил-3-пиридила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 4-дифторметоксифенила, 2-хлор-4-метоксифенила, и 2-хлорфенила.

177. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-с):



где:



R_1 представляет собой ; где:

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из Н, C_1 - C_4 алкила, галогена, C_1 - C_4 алкоксила, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$ и $-NR_5R_6$, где R_5 и R_6 представляют собой C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} не является Н; и

его фармацевтически приемлемые соли.

178. Соединение по п. 177, где:

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из Н, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 алкоксила; R_{3a} представляет собой Н или галоген; R_{5a} представляет собой Н или галоген; и R_{6a} представляет собой Н;

(ii) R_{2a} и R_{4a} каждый представляют собой C_1 - C_4 алкоксил;

(iii) R_{4a} представляет собой $-OF_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из Н, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой Н; R_{5a} представляет собой Н или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой $-OCHF_2$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из Н,

галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

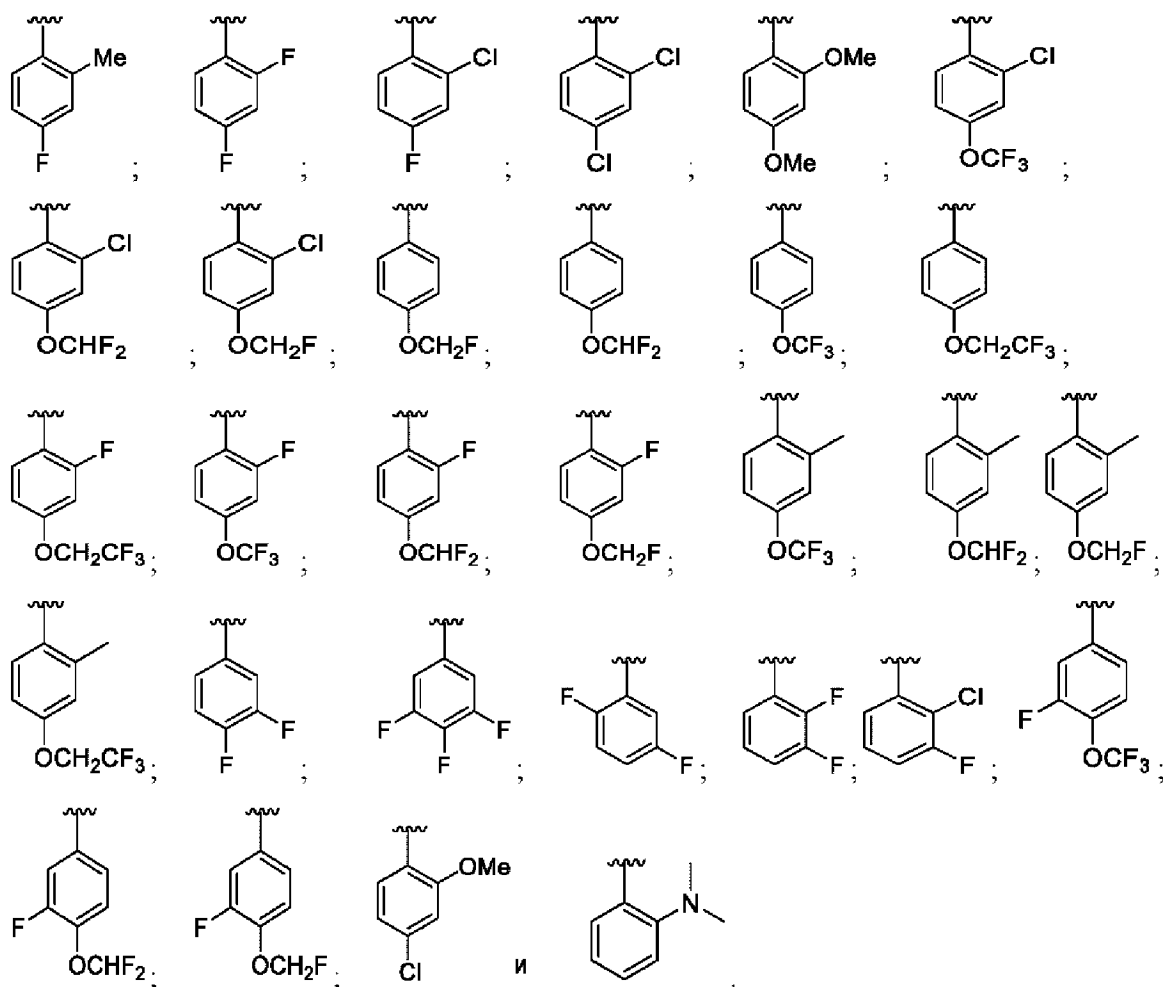
(v) R_{4a} представляет собой -OCH₂F; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄ алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(vi) R_{4a} представляет собой -OCH₂F₃; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена представляет собой C₁-C₄ алкил; R_{3a}, R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R₂ представляет собой -NR₅R₆; и R_{3a}, R_{4a}, R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

179. Соединение по п. 178, где R₁ выбран из группы, состоящей из:



180. Соединение по п. 177, где соединение формулы (IV-с) выбрано из группы, состоящей из:

3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(3,6-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(3-фтор-4-трифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

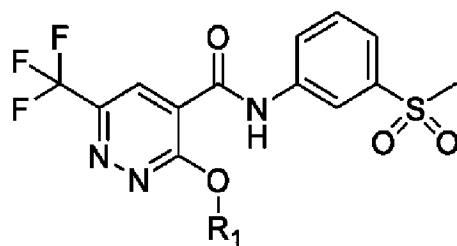
3-(3-фтор-4-дифторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(3-фтор-4-фторметоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид; и

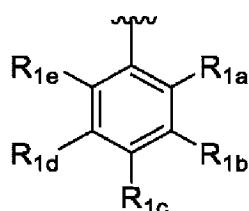
3-(2-диметиламинофенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.

181. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-d):



(IV-d);

где:



R₁ представляет собой ; где:

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена, C₁-C₄ алкоксила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃ и -NR₅R₆, где R₅ и R₆ представляют собой C₁-C₄ алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e} не является H; и

его фармацевтически приемлемые соли.

182. Соединение по п. 181, где:

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ алкоксила; R_{3a} представляет собой H или галоген; R_{5a} представляет собой H или галоген; и R_{6a} представляет собой H;

(ii) R_{2a} и R_{4a} каждый представляют собой C_1 - C_4 алкоксил;

(iii) R_{4a} представляет собой $-OF_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой $-OCHF_2$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

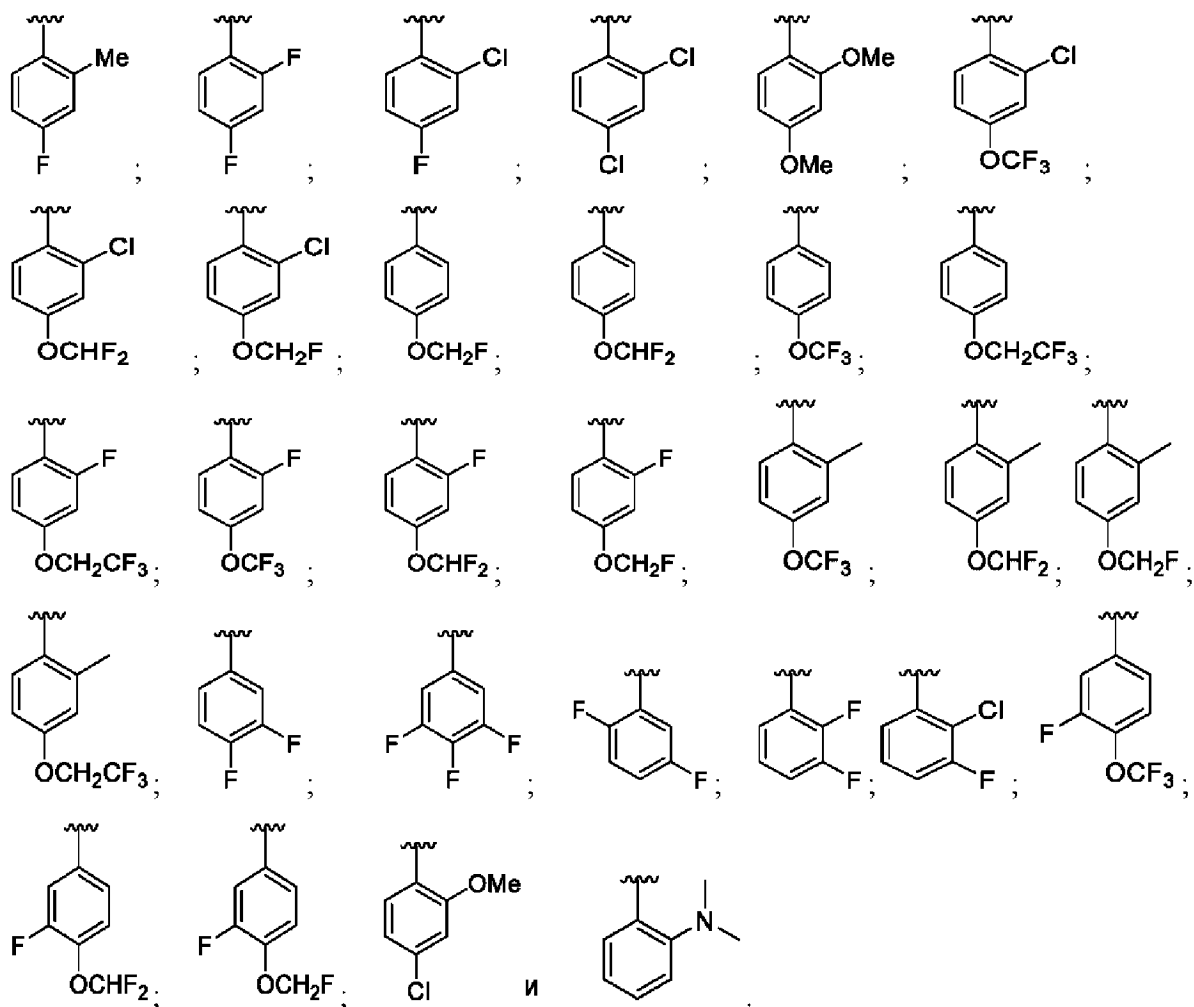
(v) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(vi) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} , R_{5a} , и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R_2 представляет собой $-NR_5R_6$; и R_{3a} , R_{4a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

183. Соединение по п. 182, где R_1 выбран из группы, состоящей из:



184. Соединение по п. 181, где соединение формулы (IV-d) выбрано из группы,

(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(2,5-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(2,3-дифторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(2-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

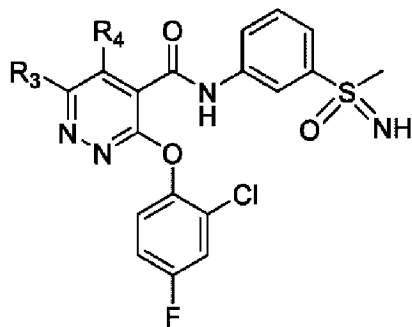
3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(3-фтор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида; и

3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксоамида.

185. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-e):



(IV-e);

где:

R₃ выбран из группы, состоящей из -CF₂H, -CH₂F, галогена, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, циклопропила, C₁-C₄ алкила с разветвленной или прямой цепью, C₁-C₄ алкоксила, циано, нитро, -SCF₃ и SF₅; и

R₄ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₄ алкила с разветвленной или прямой цепью.

186. Соединение по п. 185, где соединение формулы (IV-e) выбрано из группы, состоящей из:

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-

(дифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-

(фторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-хлор-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-

(трифторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-

(дифторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-

(фторметокси)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-бром-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циклопропил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-трет-бутил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-изопропил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5,6-диметил-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-5-метил-6-метокси-пиридазин-4-карбоксамида;

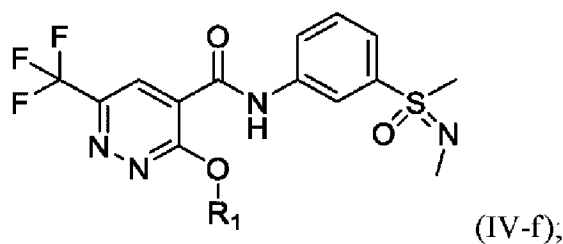
3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-циано-пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-нитро-пиридазин-4-карбоксамида;

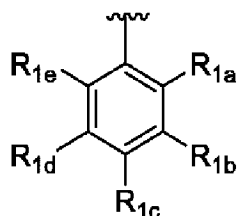
3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-((трифторметил)тио)пиридазин-4-карбоксамида; и

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-6-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)пиридазин-4-карбоксамида.

187. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-f):



где:



R_1 представляет собой ; где:

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, галогена, C_1 - C_4 алкоксила, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$ и $-NR_5R_6$, где R_5 и R_6 представляют собой C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} не является H.

188. Соединение по п. 187, где:

(i) R_{4a} представляет собой галоген; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 алкоксила; R_{3a} представляет собой H или галоген; R_{5a} представляет собой H или галоген; и R_{6a} представляет собой H;

(ii) R_{2a} представляет собой C_1 - C_4 алкоксил и R_{4a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкоксила и галогена;

(iii) R_{4a} представляет собой $-OF_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(iv) R_{4a} представляет собой $-OCHF_2$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

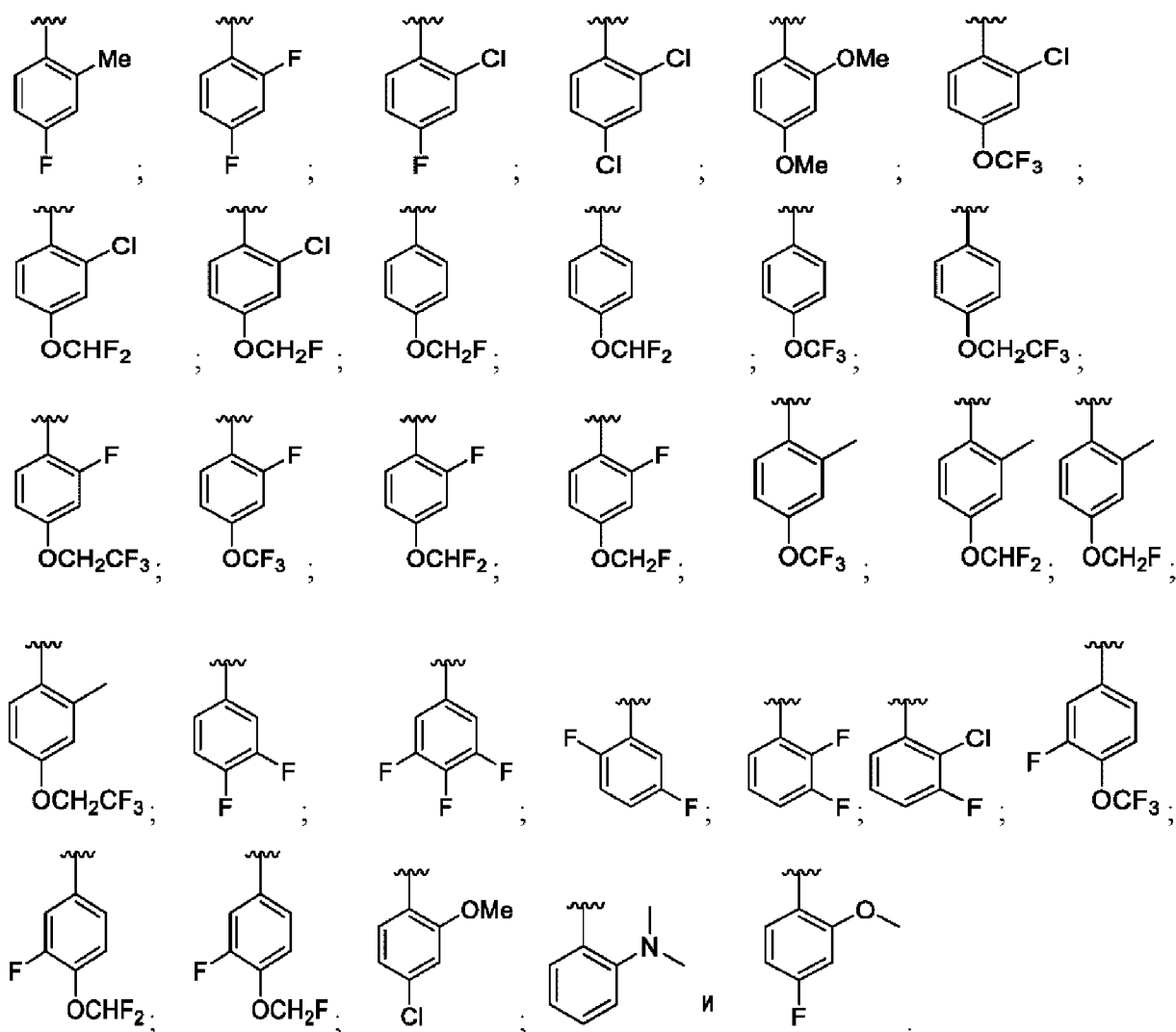
(v) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} и R_{6a} каждый представляют собой H; R_{5a} представляет собой H или галоген;

(vi) R_{4a} представляет собой $-OCH_2F_3$; R_{2a} выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 - C_4 алкила; R_{3a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H;

(vii) R_{3a} представляет собой галоген; R_{2a} представляет собой H или галоген; R_{4a} и R_{5a} представляют собой H; и R_{6a} представляет собой H или галоген; и

(viii) R_2 представляет собой $-NR_5R_6$; и R_{3a} , R_{4a} , R_{5a} и R_{6a} каждый представляют собой H.

189. Соединение по п. 187, где R_1 выбран из группы, состоящей из:



190. Соединение по п. 187, где соединение формулы (IV-f) выбран из группы, состоящей из:

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,4-дихлорфенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;

3-(2-хлор-4-(фторметокси)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-

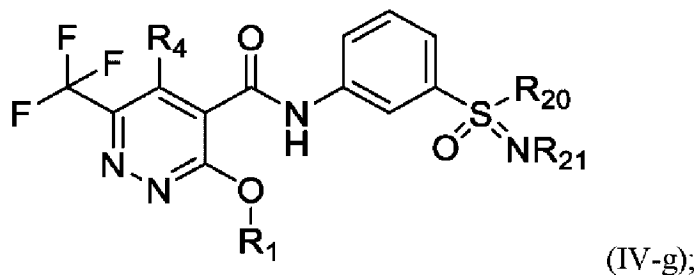
(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;

3-(2-(диметиламино)фенокси)-N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид; и

N-(3-(N,S-диметилсульфонимидоил)фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид.

191. Соединение по п. 171, где соединение представляет собой соединение формулы (IV-g):



где:

R₁ выбран из группы, состоящей из 4-дифторметоксифенила, 2,4-диметоксифенила и 2,4-дифторфенила;

R₂₀ представляет собой C₁-C₄ алкил; и

R₂₁ представляет собой H или C₁-C₄ алкил.

192. Способ модуляции натриевого ионного канала Na_v1.8, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного для модуляции количества соединения формулы (I-VI) по любому из п.п. 149-191 субъекту.

193. Способ ингибирования Na_v1.8, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного для ингибирования количества соединения формулы (I-VI) по любому из п.п.149-191 субъекту.

194. Способ лечения и/или уменьшения симптомов состояния, заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью или экспрессией Na_v1.8, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-VI) по любому из п.п.149-191 для субъекта для лечения и/или уменьшения симптомов состояния, заболевания или расстройства.

195. Способ по п. 194, где состояние, заболевание или расстройство, связанное с повышенной активностью или экспрессией Na_v1.8, выбрано из группы, состоящей из боли, респираторных заболеваний, неврологических расстройств и психиатрических заболеваний, и их комбинаций.

196. Способ по п. 195, где боль выбрана из группы, состоящей из нейропатической боли, воспалительной боли, висцеральной боли, боли при раке, боли при химиотерапии, боли при травме, хирургической боли, послеоперационной боли, родовой боли, боли при схватках, нейрогенного мочевого пузыря, язвенного колита, хронической боли,

постоянной боли, боли, опосредованной периферической нервной системой, боли, опосредованной центральной нервной системой, хронической головной боли, мигренозной головной боли, синусовой головной боли, головной боли напряжения, фантомной боли в ампутированных конечностях, зубной боли, повреждения периферических нервов и их комбинаций.

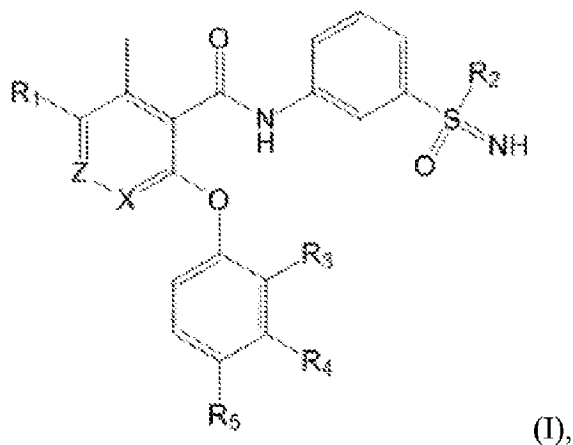
197. Способ по п. 194, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из невропатии, индуцированной лечением ВИЧ, невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии, острой боли, чувствительности к теплу, саркоидоза, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, рассеянного склероза (MS), бокового амиотрофического склероза (ALS), диабетической невропатии, периферической невропатии, артрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, атеросклероза, пароксизмальной дистонии, синдромов миастении, миотонии, злокачественной гипертермии, муковисцидоза, псевдоальдостеронизма, рабдомиолиза, гипотиреоза, биполярной депрессии, тревоги, шизофрении, заболеваний, связанных с токсическим действием натриевых каналов, семейной эритромелалгии, первичной эритромелалгии, наследственной ректальной боли, рака, эпилепсии, парциальных и генерализованных тонических приступов, синдрома беспокойных ног, аритмии, фибромиалгии, нейропротекции при ишемических состояниях, вызванных инсультом или нейронной травмой, тахикардии, предсердной фибрилляции, фибрилляции желудочков и синдрома Питта-Хопкинса (PHTS).

198. Способ по п. 194, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

199. Способ по п. 198, при этом один или несколько дополнительных терапевтических средств, выбрано из группы, состоящей из ацетаминофена, одного или нескольких НПВС, опиоидного анальгетика и их комбинаций.

200. Применение соединения формулы (I-IV) по п.п. 149-191 в получении лекарственного средства для лечения состояния, заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью или экспрессией $Na_v1.8$ у субъекта, страдающего таким расстройством.

201. Соединение формулы (I) :



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой $-CN$, $-CF_3$, необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, включая арильные или гетероарильные кольца, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфосиминила, алкилсульфонамида, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность

R_2 представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

R_3 представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R_4 представляет собой галоген, алкил или H;

R_5 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонил, алкилсульфосиминил, алкилсульфонамид, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

X представляет собой CH или N; и

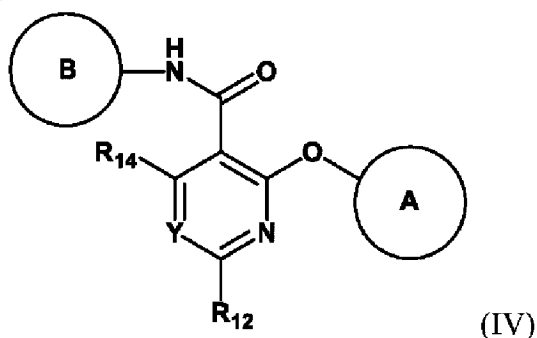
Z представляет собой CH или N,

где X и Z не являются одновременно CH;

R_2 представляет собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий;

R_3 представляет собой $-CH_3$, $-CD_3$ или $-CT_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

202. Соединение формулы (IV),



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y представляет собой N или CR_{13} ;

A и B независимо представляют собой арил, гетероарил или 3-6-членное кольцо,

содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N; где А является незамещенным или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из:

H, галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано, SR', -CH₂-циклоалкила, -CF₂-циклоалки, -CH(CH₃)-циклоалкила, -CH₂-арила, -CF₂-арила, -CH(-CH₃)-арила, C(=O)-алкила, -C(=O)циклоалкила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂, гидроксид, -COOH (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонила, амина, NR'R'' -NHSOR', -NHC(=O)-алкил -NH(C=O)NR'R'', SO₂R', трифторметила, брома, хлора, фтора, циклопропилметила, сульфонилметила, 3-6-членного циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила, любой из которых может иметь один или несколько заместителей, где 3-6-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из O, S и N;

R₁₂, R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из: H, CF₃, галогена, C1-C6-алкила, разветвленного алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкокси, циклоалкокси, галогеналкокси, нитро, циано, -CH₂-циклоалкила, -CF₂-циклоалки, -CH(CH₃)-циклоалкила, -CH₂-арила, -CF₂-арила, -CH(-CH₃)-арила, C(=O)-алкила, -C(=O)циклоалкила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂, гидроксид, -COOH (и его сложный эфир), алкилсульфонила, арилсульфонила, сульфонила, амина, NR'R'' -NHSO₂R₁, -NHC(=O)-алкил -NH(C=O)NR'R'', спироциклила, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, карбоциклила, гетероциклила, арила или гетероарила, где 5- или 6-членное кольцо обязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонила, алкилсульфоксиминила, алкилсульфонила, -C(=O)-NH-алкила, -C(=O)NH₂ циано, CF₃, CHF₂, OCH₃, OCF₃, конденсированного гетероциклила, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарила, имеющего 5 или 6 членов кольца, насыщенного гетероциклила или частично ненасыщенного гетероциклила, каждый из которых обязательно замещен, если позволяет валентность;

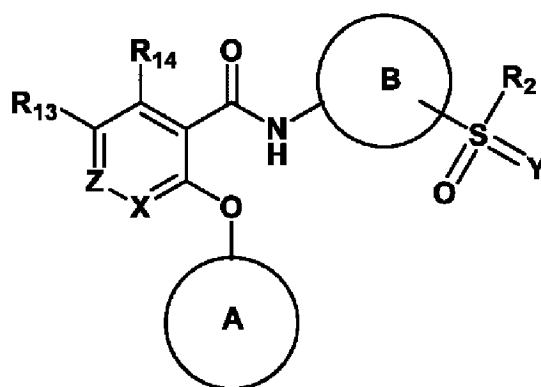
заместители R' и R'' могут быть независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного, незамещенного гетероарила или CD₃.

203. Соединение по п. 202, где А представляет собой CH₂CF₃



204. Соединение по п. 202, где А представляет собой или

205. Соединение формулы (V),



(V),

A и B имеют значения, как описано в формуле (IV)

R₂ имеет значение, как описано в формуле (II)

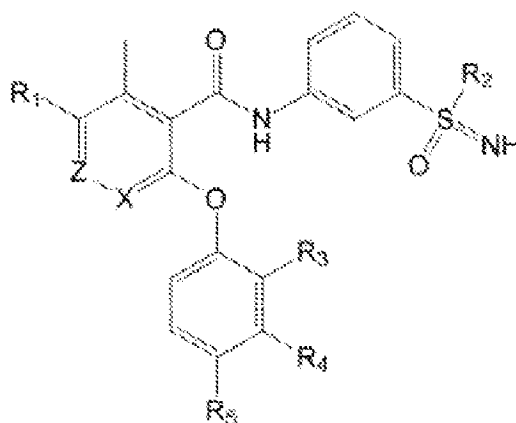
R₁₃ и R₁₄ имеют значения, как описано в формуле (IV)

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой NR₈ или O;

Z представляет собой CH, N или N-O.

206. Соединение формулы (I):



(I),

где:

R₁ представляет собой -CN, -CF₃, необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, включая арильные или гетероарильные кольца, где 5- или 6-членное кольцо необязательно включает один или несколько N или S в кольце, где заместители на 5- или 6-членном кольце выбраны из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилсульфонила, алкилсульфоксиминила, алкилсульфонамида, циано, CF₃, OCF₃, конденсированный гетероцикл, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероцикл или частично ненасыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность

R₂ представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

R₃ представляет собой галоген, алкил или алкокси;

R₄ представляет собой галоген, алкил или H;

R₅ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси,

алкилсульфонил, алкилсульфоксиминил, алкилсульфонамид, циано, CF_3 , OCF_3 , конденсированный гетероциклил, в котором каждое кольцо имеет 5 или 6 членов, гетероарил, имеющий 5 или 6 членов кольца, насыщенный гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен, если позволяет валентность;

X представляет собой СН или N; и

Z представляет собой СН или N,

при условии, что X и Z не могут оба представлять собой СН,

или его фармацевтически приемлемая соль.

207. Соединение по п. 206, где R_2 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_3$, $-\text{CD}_3$ или $-\text{CT}_3$, и где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

208. Соединение по п. 206, где R_3 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_3$, $-\text{CD}_3$ или $-\text{CT}_3$, где D представляет собой дейтерий и T представляет собой тритий.

209. Соединение по п. 206, где R_5 необязательно замещен алкилом, галогеналкилом, алкокси, галогеналкокси, гидроксиллом или галогеном.

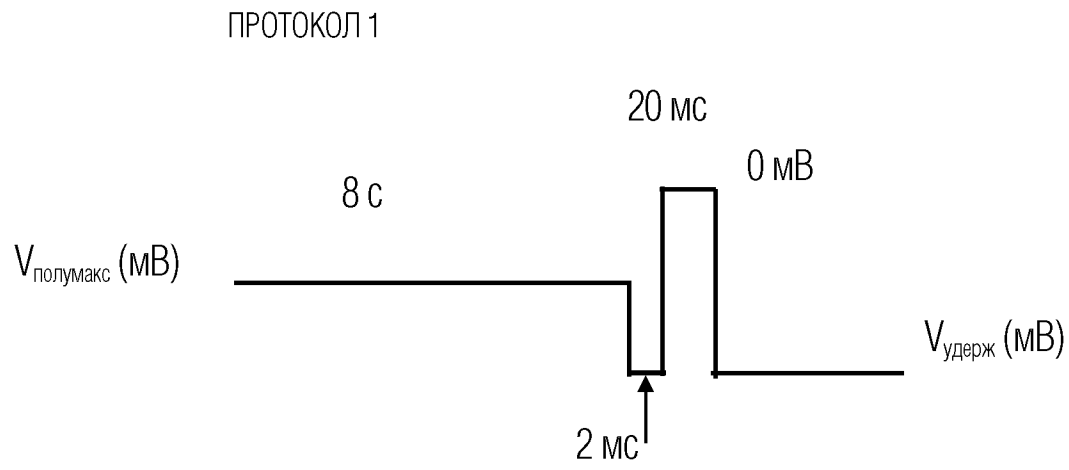
210. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных в примерах 7-101.

211. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных в примерах 103-105.

212. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных в примерах 110-114.

213. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных в примере 119.

214. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных в примере 121.



ФИГ. 1