

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393193 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.15(22) Дата подачи заявки
2022.05.13(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/188,498; 63/318,149

(32) 2021.05.14; 2022.03.09

(33) US

(86) PCT/US2022/029102

(87) WO 2022/241171 2022.11.17

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

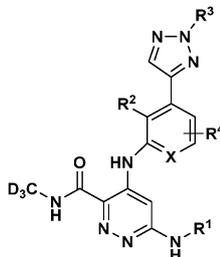
(72) Изобретатель:

Спергель Стивен Х., Мослин
Райан М., Мертцман Майкл Эдвард,
Тино Джозеф А., Поузи Шошана Л.,
Лаккарайю Сириш Каушик, Сяо Цзы
Ли, Кемпсон Джеймс (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Раскрыты соединения следующей формулы I:



или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли, где все заместители являются такими, как определено в настоящем документе, которые применимы для модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2, чтобы вызвать ингибирование передачи сигналов. Соединения по изобретению могут быть полезны для лечения нейродегенеративных заболеваний или нарушений.

A1

202393193

202393193

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет преимущество предварительной заявки США № 63/188498, поданной 14 мая 2021 г., и предварительной заявки США № 63/318149, поданной 9 марта 2022 г., раскрытия которых включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к соединениям, применимым для модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2, чтобы вызвать ингибирование передачи сигналов. В настоящем документе представлены -замещенные гетероциклические соединения, содержащие такие соединения композиции и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, которое применимо для лечения состояний, связанных с модулированием IL-12, IL-23 и/или IFN α у млекопитающих. В частности, данное изобретение относится к соединениям, которые продемонстрировали полезность в отношении нейродегенеративных заболеваний.

Предпосылки создания изобретения

Гетеродимерные цитокины интерлейкин (IL)-12 и IL-23, которые имеют общую субъединицу p40, продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками и являются важными в дифференциации и пролиферации Th1 и Th17 клеток, двух эффекторных линий Т-клеток, которые играют важные роли в аутоиммунитете. IL-23 состоит из субъединицы p40 и уникальной субъединицы p19. IL-23, действуя через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, необходим для выживания и размножения Th17 клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IL-17F, IL-6 и TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Такие цитокины играют решающую роль в опосредовании патобиологии ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника и волчанку. IL-12, в дополнение к общей с IL-23 субъединице p40, содержит субъединицу p35, и действует через гетеродимерный

рецептор, состоящий из IL-12R β 1 и IL-12R β 2. IL-12 необходим для развития Th1 клеток и секреции IFN γ , цитокина, который играет решающую роль в иммунитете, стимулируя экспрессию МНС, переключая классы В-клеток на синтез подклассов IgG, и активируя макрофаги (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

Важность p40-содержащих цитокинов в аутоиммунитете подтверждается открытием, что мыши, дефицитные по p40, p19 или IL-23R, защищены от заболевания в моделях рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и псориаза, в числе прочих (Kytтарis, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

Что касается заболеваний человека, то высокая экспрессия p40 и p19 была измерена в псориатических поражениях, и Th17 клетки были обнаружены в активных поражениях головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом и в слизистой оболочке кишечника у пациентов с активной болезнью Крона (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). Также было показано, что уровни мРНК p19, p40 и p35 у пациентов с активной формой SLE были значительно выше по сравнению с таковыми у пациентов с неактивной формой SLE (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), и Т-клетки пациентов с волчанкой имеют преобладающий фенотип Th1 (Tucci, M. et al., "Overexpression of

interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Более того, полногеномные ассоциативные исследования выявили ряд локусов, ассоциированных с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, которые кодируют факторы, функционирующие в путях IL-23 и IL-12. Такие гены включают IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 и STAT4 (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

Действительно, было показано, что анти-p40 лечение, которое ингибирует как IL-12, так и IL-23, а также IL-23-специфическое анти-p19 лечение, эффективно воздействуют на аутоиммунитет при таких заболеваниях, как псориаз, болезнь Крона и псориатический артрит (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Таким образом, можно ожидать, что агенты, которые ингибируют действие IL-12 и IL-23, будут иметь терапевтический эффект при аутоиммунных заболеваниях человека.

Группа интерферонов I типа (IFN), которые включают представителей IFN α , а также IFN β , IFN ϵ , IFN κ и IFN ω , действует через гетеродимерный IFN α/β рецептор (IFNAR). Интерфероны I типа оказывают множественные эффекты как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет, включая активацию как клеточного, так и гуморального иммунных ответов, а также усиление экспрессии и высвобождения аутоантигенов (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

У пациентов с системной красной волчанкой (SLE), потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием, повышенные сывороточные уровни интерферона (IFN) α

(интерферона I типа) или повышенная экспрессия IFN-регулируемых генов I типа (так называемая IFN α сигнатура) в мононуклеарных клетках периферической крови и в задействованных органах были продемонстрированы у большинства пациентов (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), и некоторые исследования показали, что сывороточные уровни IFN α коррелируют как с активностью заболевания, так и с его тяжестью (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). О непосредственной роли IFN α в патобиологии волчанки свидетельствует наблюдение того, что введение IFN α пациентам со злокачественными или вирусными заболеваниями может индуцировать волчаночный синдром. Кроме того, делеция IFNAR у мышей, предрасположенных к волчанке, обеспечивает надежную защиту от аутоиммунных реакций, тяжести и смертности этого заболевания (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), и полногеномные ассоциативные исследования идентифицировали локусы, ассоциированные с волчанкой, которые кодируют факторы, задействованные в метаболическом пути интерферона I типа, включая IRF5, IKBKE, TYK2 и STAT4 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). В дополнение к волчанке, существует подтверждение того, что aberrantная активация метаболических путей, опосредованных интерфероном I типа, важна в патобиологии других аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена и склеродермия (Båve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Следовательно, можно ожидать, что средства, которые ингибируют опосредованные интерфероном I типа ответы, будут иметь терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях человека.

Тирозинкиназа 2 (Тyk2) является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ Janus kinase (JAK), и было показано, что она является ключевой в регулировании каскада передачи сигналов от рецепторов к IL-12, IL-23 и интерферонам I типа у мышей (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses *in vivo*", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)) и у человека (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Тyk2 опосредует рецептор-индуцированное фосфорилирование представителей семейства транскрипционных факторов STAT, важнейшего сигнала, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Мыши, дефицитные по Тyk2, резистентны к экспериментальным моделям колита, псориаза и рассеянного склероза, демонстрируя важность Тyk2-опосредованной передачи сигналов при аутоиммунных реакциях и родственных нарушениях (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

Что касается людей, то индивидуумы с экспрессией неактивного варианта Тyk2 защищены от рассеянного склероза и возможно от других аутоиммунных нарушений (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Полногеномные ассоциативные исследования показали, что другие варианты Тyk2 ассоциированы с аутоиммунными нарушениями, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что еще раз демонстрирует важность Тyk2 при аутоиммунных реакциях (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

Ингибирование ТYK2 также можно использовать как при солидных опухолях, так и при гематологических злокачественных новообразованиях, как в качестве

монотерапии, так и в сочетании с существующими стандартами лечения, включая иммунотерапию.

Исследования *ex vivo* при остром Т-клеточном лимфобластном лейкозе (Т-ALL) показали, что ТЫК2 требуется для выживания Т-ALL, что указывает на потенциальный прямой механизм уничтожения рака ингибиторами ТЫК2 при этом заболевании, Sanda, T. *et al.* TYK2–STAT1–BCL2 Pathway Dependence in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* **3**, 564–577 (2013). Множественные активирующие ТЫК2 мутации в клеточных линиях Т-ALL были обнаружены и охарактеризованы. Также были идентифицированы слияния генов NPM1–ТЫК2 в поднаборе кожных Т-клеточных лимфом (CTCL), и было показано, что ТЫК2 является онкогенным фактором трансформации, Kuravi, S. *et al.* Functional characterization of NPM1–TYK2 fusion oncogene. *Npj Precis. Oncol.* **6**, 3 (2022). Потеря передачи сигналов ТЫК2 может ингибировать этот трансформационный потенциал.

Описаны эффективные ингибиторы ТЫК2; однако эти соединения, как правило, являются высокополярными соединениями, подверженными высоким коэффициентам эффлюкса в стандартных моделях эффлюкса, Wroblewski, S. T. *et al.* Highly selective inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J. Med. Chem.* **62**, 8973-8995 (2019). Хорошо известно, что одним из путей развития множественной лекарственной устойчивости является повышенная экспрессия эффлюксных транспортеров, Gottesman, M. M. *et al.* Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. *Nature Rev. Cancer* **2**, 48-58 (2002), Fletcher, J. I. *et al.* ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nature Rev. Cancer* **10**, 147-156 (2010).

Таким образом, соединения с более низкими коэффициентами эффлюкса в моделях *in vitro* потенциально могут иметь более высокий шанс эффективно лечить некоторые онкогенные заболевания.

Принимая во внимание состояния, для которых может наблюдаться польза от лечения путем модулирования цитокинов и/или интерферонов, новые соединения, способные модулировать цитокины и/или интерфероны, такие как IL-12, IL-23 и/или IFN α , и способы применения этих соединений, могут обеспечить существенный терапевтический эффект у широкого ряда нуждающихся в этом пациентов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы I, ниже, которые применимы в качестве модуляторов IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Tук2-опосредованной передачи сигналов.

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

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Tук2-опосредованной передачи сигналов, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

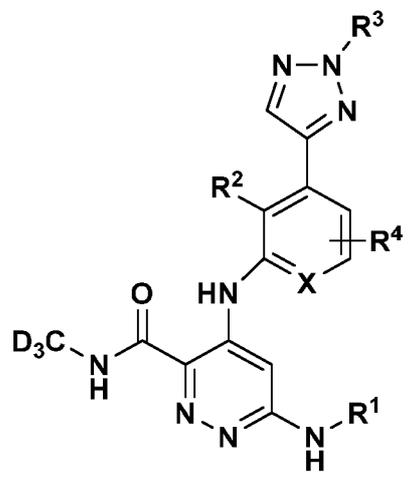
Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения нейродегенеративных заболеваний, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения по настоящему изобретению для применения в терапии.

Эти и другие признаки изобретения будут изложены в развернутом виде в последующем раскрытии изобретения.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой –N- или –CH-;

R¹ представляет собой –C(O)R^{1a}; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b};

R^{1a} представляет собой COOC₁₋₃ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b};

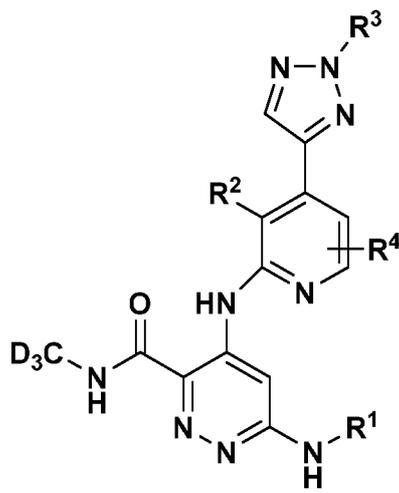
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой OMe или OCHF₂;

R³ представляет собой CD₃, C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)F; и

R⁴ представляет собой водород, галогено, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси или C₃₋₆ циклоалкил.

Во втором аспекте изобретения предлагается соединение формулы II



(II)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R¹ представляет собой –C(O)R^{1a}; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b};

R^{1a} представляет собой COOC₁₋₃ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b};

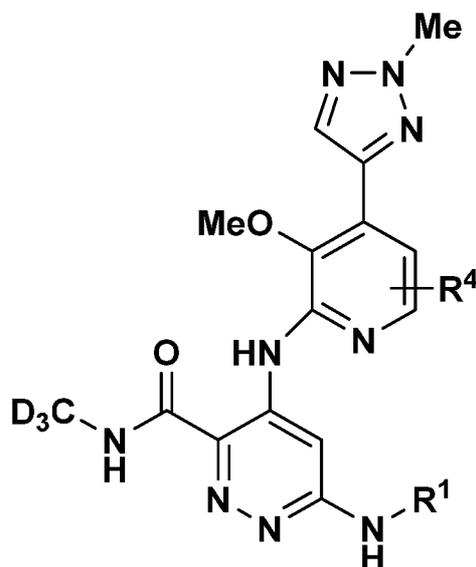
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой OMe или OCHF₂.

R^3 представляет собой CD_3 , C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)F$; и

R^4 представляет собой водород, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкил.

В третьем аспекте изобретения предлагается соединение формулы II



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

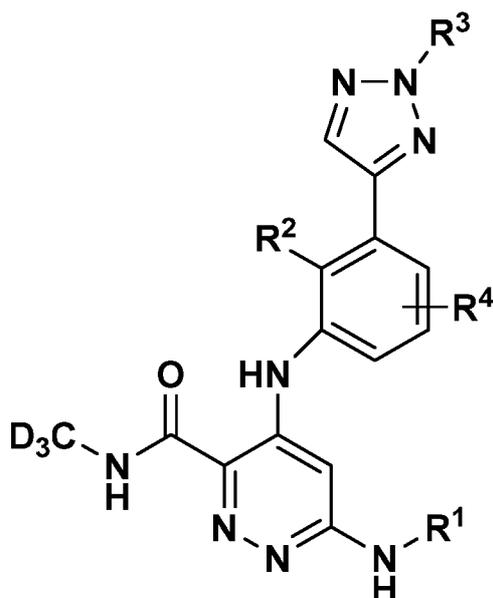
R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, F или CH_3 .

В четвертом аспекте изобретения предлагается соединение формулы III



(III)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

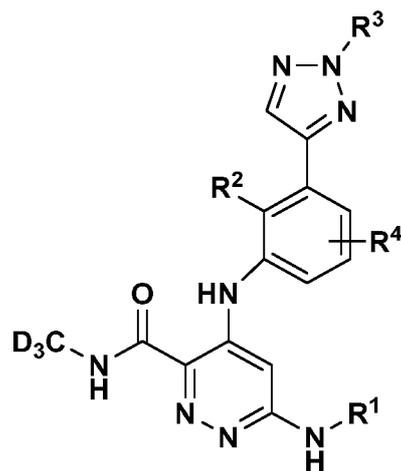
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой OMe или $OCHF_2$;

R^3 представляет собой CD_3 , C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)F$; и

R^4 представляет собой водород, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкил.

В пятом аспекте изобретения предлагается соединение формулы



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, F или CH_3 .

В другом аспекте предлагается соединение, выбранное из приведенных в качестве примера примеров в рамках первого аспекта, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предлагается соединение, выбранное из любого поднабора соединений в рамках любого из вышеупомянутых аспектов.

В другом аспекте предлагается соединение (соглашение о наименовании IUPAC) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-6-{{6-метоксипиридазин-3-ил}амино]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{{5-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-{{(пиридин-2-ил)амино}пиридазин-3-карбоксамид,

метил N-(5-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-6-
[(²H₃)метилкарбамоил]пиридазин-3-ил)карбамамат,
6-[(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино]-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-
триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H₃)метил-6-
[(1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-
метоксифенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-
метоксифенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-2-
метоксифенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-
метоксипиридин-2-ил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-({3-[2-(2-фторэтил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-
метоксифенил}амино)-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-({3-[2-(2,2-дифторэтил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-
метоксифенил}амино)-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-5-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-
ил)фенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метокси-5-
метилфенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[5-хлор-3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил]амино}-6-
циклопропанамидо-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-2-
метоксифенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-
ил)фенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-
триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-
2-ил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(5-этил-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-
метоксифенил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{{5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
метил 3-{{6-циклопропанамидо-3-[(²H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат,
6-циклопропанамидо-4-{{2-метокси-3-[2-(²H3)метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]фенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2,5-диметил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-циклопропил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[2-оксо-3-(пропан-2-ил)имидазолидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
этил N-(5-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино})-6-[(²H3)метилкарбамоил]пиридазин-3-ил)карбамат,
6-[(1S,2R)-2-фторциклопропанамидо]-4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{{2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{[4-циклопропил-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-(2,2-дифторциклопропанамидо)-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-[(азетидин-1-карбонил)амино]-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-({2-метокси-3-[2-(оксетан-3-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]фенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{[3-(2-циклобутил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил]амино}-6-циклопропанамидо-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-(2,2-диметилциклопропанамидо)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{[2-(дифторметокси)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-[(диметилкарбамоил)амино]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,

4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,

6-(4-фторбутанамидо)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{[3-(дифторметокси)-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

{[(6E)-6-(циклопропанкарбонилимино)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-3-(²H3)метилкарбамоил]-1,6-дигидропиридазин-1-ил]метокси}фосфоновая кислота,

4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,

6-[(1R,2R)-2-этилциклопропанамидо]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{[4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил]амино}-6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метил-6-{{метил(пропан-2-ил)карбамоил}амино}пиридазин-3-карбоксамид,
 6-{{этил(метил)карбамоил}амино}-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 4-{{4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил}амино}-6-[[диметилкарбамоил]амино]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 пропан-2-ил 3-{{6-циклопропанамидо-3-{{²H3}метилкарбамоил}пиридазин-4-ил}амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат,
 6-циклопропанамидо-4-{{2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-циклопропанамидо-4-{{6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-циклопропанамидо-4-{{3-метокси-4-{{2-{{²H3}метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил}пиридин-2-ил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 4-{{3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метил-6-[[1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
 4-{{3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метил-6-[[1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
 4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метил-6-[[пиридин-2-ил]амино]пиридазин-3-карбоксамид,
 6-[[2,6-диметилпиримидин-4-ил]амино]-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-{{5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}амино}-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метил-6-{{5-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино}пиридазин-3-карбоксамид,
 6-{{4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}амино}-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 и
 6-[[1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил]амино]-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид, и
 6-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид.

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

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, применимым для лечения заболеваний, ассоциированных с модулированием IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на T γ k-2, чтобы вызвать ингибирование передачи сигналов, содержащим соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

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

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

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения таких заболеваний), включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, где заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, кожную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, псориаз, болезнь Крона, псориатический артрит, синдром Шегрена, системную склеродермию, язвенный колит, болезнь Грейвса, дискоидную красную волчанку, приобретенную болезнь Стилла, ювенильный

идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит, сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый сахарный диабет, сепсис, септический шок, шигеллез, панкреатит (острый или хронический), гломерулонефрит, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, миастению гравис, панкреатит (острый или хронический), анкилозирующий спондилит, обыкновенную пузырчатку, синдром Гудпасчера, антифосфолипидный синдром, идиопатическую тромбоцитопению, ANCA-ассоциированный васкулит, пузырчатку, болезнь Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), дерматомиозит, полимиозит, увеит, синдром Гийена-Барре, аутоиммунное воспаление легких, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунное воспалительное заболевание глаз и хроническую демиелинизирующую полинейропатию.

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения нейродегенеративного заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения указанных заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, при этом заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ALS, рассеянного склероза (RMS и/или прогрессирующего MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит).

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения ревматоидного артрита (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается также способ лечения состояния (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих состояний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, где состояние выбрано из острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, глазной неоваскуляризации и детских гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного

артрита, псориазического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), миастении гравис, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезней холодных и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитического уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/ТТП), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических нейропатий, обыкновенной пузырчатки и бронхиальной астмы.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения заболевания, опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения заболевания, опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, где заболевание, опосредованное IL-12, IL-23 и/или IFN α , представляет собой заболевание, модулируемое IL-12, IL-23 и/или IFN α .

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I в комбинации с другими терапевтическими агентами.

В настоящем изобретении предлагаются также соединения по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления соединения формулы I выбраны из приведенных в качестве примера соединений или комбинаций приведенных в качестве примера соединений, или других вариантов осуществления согласно настоящему документу.

В другом варианте осуществления представлены соединениях, характеризующиеся IC₅₀ <1000 нМ по меньшей мере в одном из методов анализа, описанных ниже.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отступления от его сущности или важных особенностей. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, упомянутых в настоящем документе. Следует понимать, что любые варианты осуществления настоящего изобретения могут рассматриваться в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных, более предпочтительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый индивидуальный элемент предпочтительных вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый предпочтительный вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с абсолютно всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Практическая ценность

Соединения по изобретению модулируют IL-23-стимулируемые и IFN α -стимулируемые клеточные функции, включая транскрипцию генов. Другие типы клеточных функций, которые могут быть модулированы соединениями по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, IL-12-стимулируемые ответы.

Соответственно, соединения формулы I имеют практическую ценность для лечения состояний, ассоциированных с модулированием функции IL-23 и/или IFN α и, в частности, с селективным ингибированием функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , путем воздействия на T γ k2 для опосредования передачи сигналов. Такие состояния включают IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированные заболевания, при которых развитие патологического процесса опосредовано указанными цитокинами и последующей активацией пути T γ k2 с последующими провоспалительными ответами, которые могут возникать в периферических и/или центральных компартментах.

Используемые в настоящем документе термины «проведение лечения» или «лечение» включают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предупреждение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но его наличие пока еще не диагностировано; (b) ингибирование болезненного состояния, *т.е.* купирование или замедление его развития; и/или (c) достижение полного или частичного ослабления

симптомов или болезненного состояния, и/или облегчение, улучшение, уменьшение или излечение заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве модуляторов стимулируемых IL-23, IL-12 и/или IFN α клеточных ответов, соединения формулы I применимы для лечения заболеваний, ассоциированных с IL-23, IL-12 и/или IFN α , включая, но без ограничения, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, язвенный колит, бронхиальная астма, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включая CAPS, TRAPS, FMF, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включая сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; деструктивные заболевания костей, такие как атрофия костной ткани, остеоартрит, остеопороз, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; пролиферативные нарушения, такие как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, неоваскулизацию глаз и детские гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, рассеянный склероз (RMS и/или прогрессирующий MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптикомиелит), церебральная ишемия или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV-ретинит, СПИД, соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, включают, но без ограничения, панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, кожную волчанку, волчаночный нефрит, дискоидную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению

гравис, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит вследствие краснухи, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хронические воспалительные заболевания легких, силикоз, легочный саркоидоз, атрофию костной ткани, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии в связи с инфекцией, вторичную кахексию вследствие инфекции, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадку, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз (RMS и/или прогрессирующий MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптикомиелит), церебральные ишемии или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, глазную неоваскуляризацию и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включая острый гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и CMV-ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию в ходе сердечных приступов, инфаркты, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с эндопероксидазой синтазой-2 простагландина, и пузырчатку обыкновенную. Предпочтительные способы лечения представляют собой способы, где состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ALS, рассеянного склероза (RMS и/или прогрессирующего MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптикомиелит).

Когда в настоящем документе используются термины «IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированное состояние» или «IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированное заболевание или нарушение», то каждый из них предназначен для охвата всех состояний, указанных выше, как если бы они повторялись во всех подробностях, а также любые другие состояния, зависящие от IL-23, IL-12 и/или IFN α .

Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения таких состояний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его соли. Термин «терапевтически эффективное количество» предполагает включение такого количества соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при его введении отдельно или в комбинации для ингибирования функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , и/или для лечения заболеваний.

Способы лечения IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированных состояний могут включать введение соединений формулы I по отдельности или в комбинации друг с другом, и/или с другими подходящими терапевтическими агентами, применимыми для лечения таких состояний. Соответственно, термин «терапевтически эффективное количество» также предполагает включение такого количества комбинации заявленных соединений, которое является эффективным для ингибирования функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , и/или для лечения заболеваний, ассоциированных с IL-23, IL-12 и/или IFN α .

Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессорные противовоспалительные препараты (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксипергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизолон или дексаметазон; противовирусные агенты, такие как абакавир; антипролиферативные агенты, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические препараты, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, анти-TNF антитела или растворимый TNF рецептор, и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

В случае использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению приведенные выше другие терапевтические агенты можно применять, например, в количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference* (PDR), или иных количествах, определенных специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, способные

воздействовать на IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированные состояния путем ингибирования Tук2-опосредованной передачи сигналов, включая IL-23-, IL-12- и/или IFN α -опосредованные заболевания, описанные выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические агенты и могут быть составлены, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок подходящего типа для желаемого способа введения (*например*, вспомогательные вещества, связывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, вкусоароматические добавки и т.д.) в соответствии с методиками, хорошо известным в области составления фармацевтических рецептов.

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

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители включают в композиции с учетом ряда факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, но без ограничения, тип и природу подлежащего включению активного агента; субъекта, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также целый ряд твердых и полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по разным причинам, *например*, для стабилизации активного агента, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17-е Издание (1985), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы I можно вводить любым способом, подходящим для подлежащего лечению состояния, что может зависеть от необходимости сайт-специфического лечения или количества доставляемого лекарственного средства.

Местное введение обычно является предпочтительным при заболеваниях, связанных с кожей, а системное лечение предпочтительно при раковых или предраковых состояниях, хотя возможны и другие способы доставки. Например, соединения можно доставлять перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, включая сиропы; местно, например, в виде растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудинной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или липосомально. Можно вводить стандартные лекарственные формы, содержащие нетоксичные фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения можно вводить в форме, подходящей для немедленного высвобождения или для замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто с помощью подходящих фармацевтических композиций или, особенно в случае замедленного высвобождения, с помощью таких устройств, как подкожные имплантаты или осмотические помпы.

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

Типичные композиции для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подсластители или ароматизаторы, такие, которые известны в данной области; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальция фосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие вспомогательные вещества, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазывающие вещества, такие, которые известны в данной области. Соединения по изобретению также можно доставлять перорально путем сублингвального и/или буккального введения, *например*, в виде формованных, прессованных или лиофилизированных таблеток. Типичные композиции могут включать быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. В такие составы также могут быть включены высокомолекулярные

вспомогательные вещества, такие как целлюлоза (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество, способствующее адгезии к слизистой оболочке, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (*например*, GANTREZ®); и агенты для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (*например*, CARBOPOL 934®). Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, вкусоароматические добавки, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для облегчения изготовления и применения.

Примеры композиций для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, ускорители абсорбции для усиления абсорбции и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, такие, которые известны в данной области.

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

Примеры композиций для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицеридов или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но разжижаются и/или растворяются в полости прямой кишки с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в данной области и включает типичные величины дозировки для млекопитающего, составляющие приблизительно от 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которое можно вводить в виде однократной дозы или в форме отдельных раздельных доз, например от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для каждого конкретного

субъекта могут варьироваться и будут зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретно используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия такого соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания субъекта, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, более предпочтительно виды млекопитающих, такие как люди, и домашние животные, таких как собаки, кошки, лошади и т.п. Таким образом, когда в настоящем документе используется термин «пациент», этот термин включает всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, которые подвергаются модулированию IL-23-, IL-12- и/или IFN α -опосредованных функций.

Способы получения

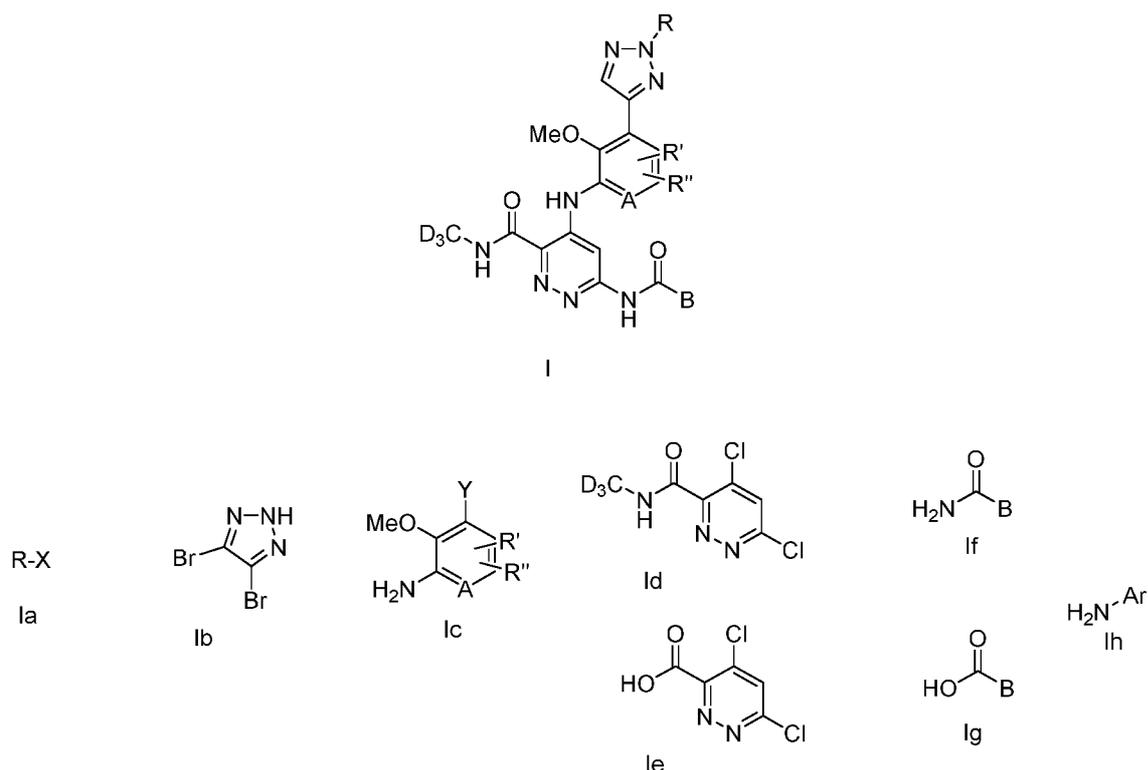
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, совместно с методиками синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, что понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают описанные ниже, но ими не ограничиваются. Все используемые здесь материалы тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводятся в растворителях, подходящих для используемых в них реагентов и материалов, и приемлемых для проведения нужных трансформаций. Кроме того, следует иметь в виду, что в описанных ниже методах синтеза все предлагаемые условия реакций, включая выбор растворителя, атмосферу проведения реакции, температуру реакции, длительность эксперимента и процедуру его проведения, выбираются как условия, стандартные для данной реакции, которые могут быть легко определены специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза очевидно, что имеющиеся на различных частях молекулы функциональные группы должны быть совместимы с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, вполне очевидны для специалиста в данной области, и могут использоваться альтернативные методы.

Иногда это потребует принятия решения об изменении порядка следования стадий синтеза или выборе одной, а не другой конкретной схемы способа, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Кроме того, следует признать, что еще одним важным фактором в планировании любого способа синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного практика, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Ключевые промежуточные соединения, показанные на **фигуре 1**, могут быть объединены для получения соединения 1 различными способами, известными специалистам в области синтетической органической химии.

Фигура 1



На схеме 1 показано, каким образом можно объединить промежуточное соединение Ia, где X = галоген, такой как йодид, в случаях, когда R = простой алкил (метил, этил и т.д.), и промежуточное соединение Ib в присутствии соответствующего основания, предпочтительно карбоната калия, в подходящем растворителе, предпочтительно DMF, с получением промежуточных соединений формулы II. В

случае, когда R = циклопропил, Ib может быть обработан циклопропилбороновой кислотой в присутствии ацетата меди (II), 2,2'-бипиридина и карбоната натрия в дихлорэтано при повышенных температурах. Затем соединение II может быть монодебромировано в присутствии сильного восстанавливающего основания, в частности, изопропилмагния бромида, раствора THF в эфире при низкой температуре с получением промежуточных соединений формулы IIa. Соединение II также может быть использовано как таковое для получения более высокозамещенных 1,2,3-триазолов. Соединение IIa может быть использовано как таковое или может быть преобразовано в соответствующую бороновую кислоту (IIb) через реакцию обмена типа галоген-металл с последующим гашением триалкилборатом, в частности, триметилборатом или триизопропилборатом. Предпочтительным основанием для реакции обмена типа галоген-металл может являться комплекс изопропилмагния хлорид-хлорид лития в THF при низкой температуре.

Схема 1

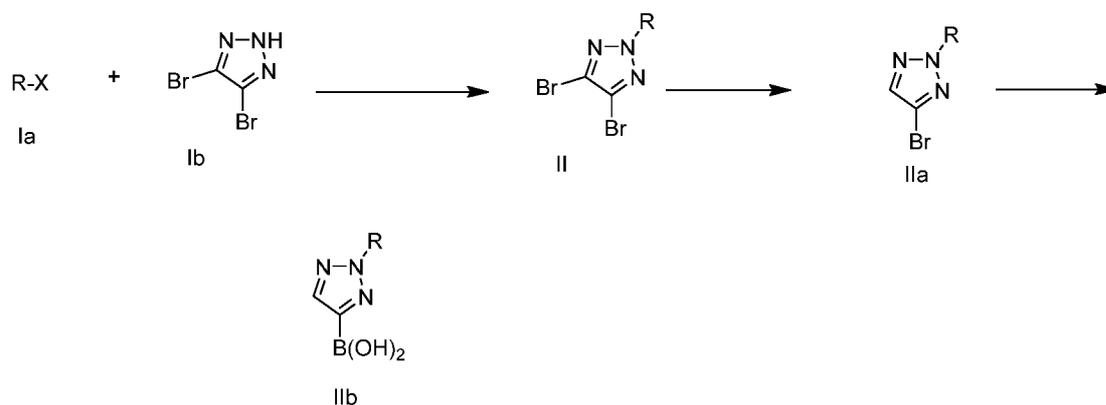


Схема 2 показывает, как специалист в данной области может объединить промежуточное соединение IIa или IIb с промежуточным соединением Ic, где Y = боронат, в случае реакции с IIa, или галогенид, в случае реакции с IIb, с получением промежуточных соединений общей формулы III. (Промежуточные соединения общей формулы Ic коммерчески доступны или могут быть получены с использованием способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза.) Превращение может быть достигнуто специалистами в данной области с использованием катализируемого переходным металлом сочетания соответствующего бороната с соответствующим галогенидом. Более конкретно, это превращение может быть достигнуто с использованием реакции сочетания типа Сузуки с PdCl₂(dppf)[DCM]

в качестве катализатора и водного трехосновного фосфата калия в качестве основания в растворителях, таких как 1,4-диоксан, при повышенных температурах. Аналогичную химическую реакцию можно провести с промежуточным соединением II для получения полностью замещенных 1,2,3-триазолов (промежуточных соединений общей формулы IIIa). В этих случаях необходимо взять соответствующий бромтриазол и подвергнуть его дополнительной катализируемой палладием реакции сочетания с алкил- или алкенилборонатами (в этом случае с последующим восстановлением олефинов известными в данной области способами, т.е. каталитическим гидрированием).

Схема 2

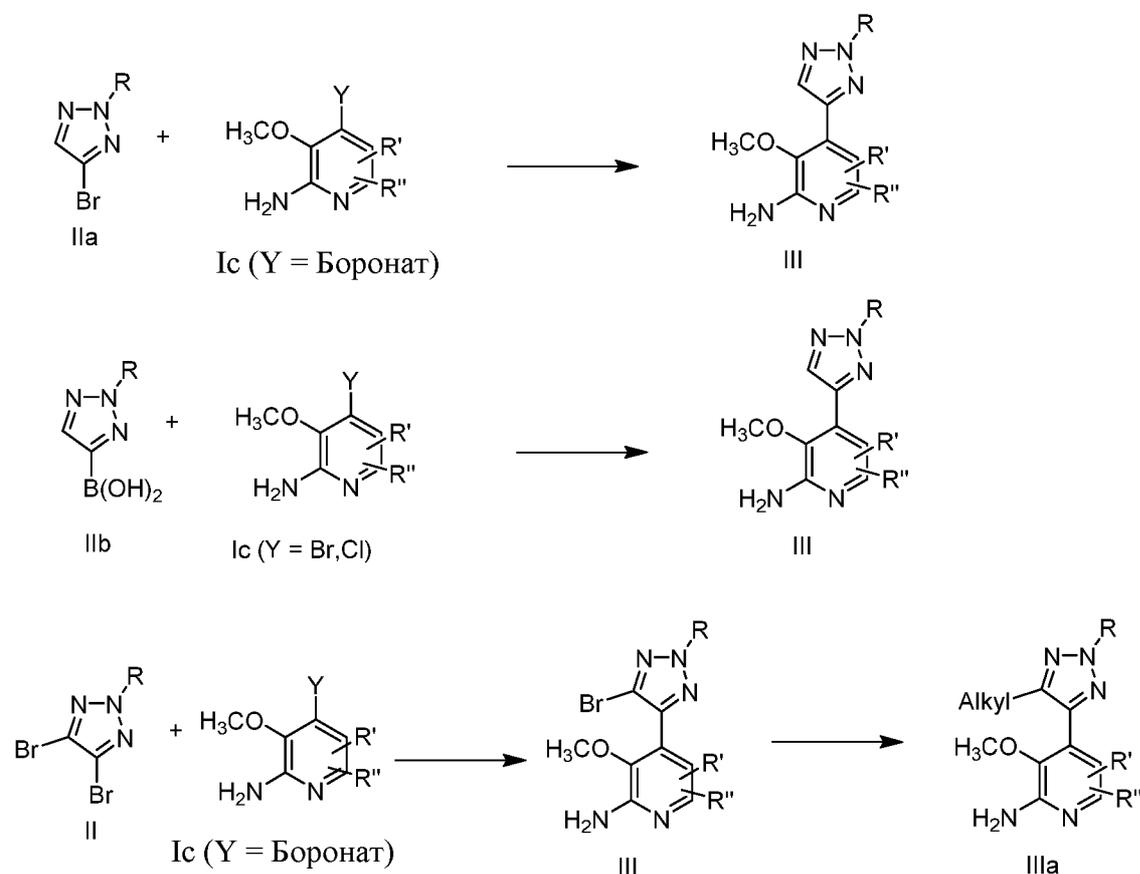


Схема 3 показывает, каким образом специалист в области органического синтеза может соединить промежуточные соединения общей формулы Id (см. Moslin, et. al., *J. Med. Chem* 2019, 62, 8953-8972 или патент США 9505748) и Ie (см. патент США 10899745) с промежуточными соединениями общей формулы III с получением промежуточных соединений общей формулы IV или IVa. Реакция включает

смешивание двух реагентов в подходящем апротонном растворителе, в частности, THF или 2-метил-THF при температуре от 0°C до 50°C в зависимости от конкретного III и добавление соответствующего основания, в частности, гексаметилдисилазида лития, гексаметилдисилазида натрия, гексаметилдисилазида калия или гидроксида натрия. В случае IVa тридейтерометиламид можно установить на следующей стадии.

Схема 3

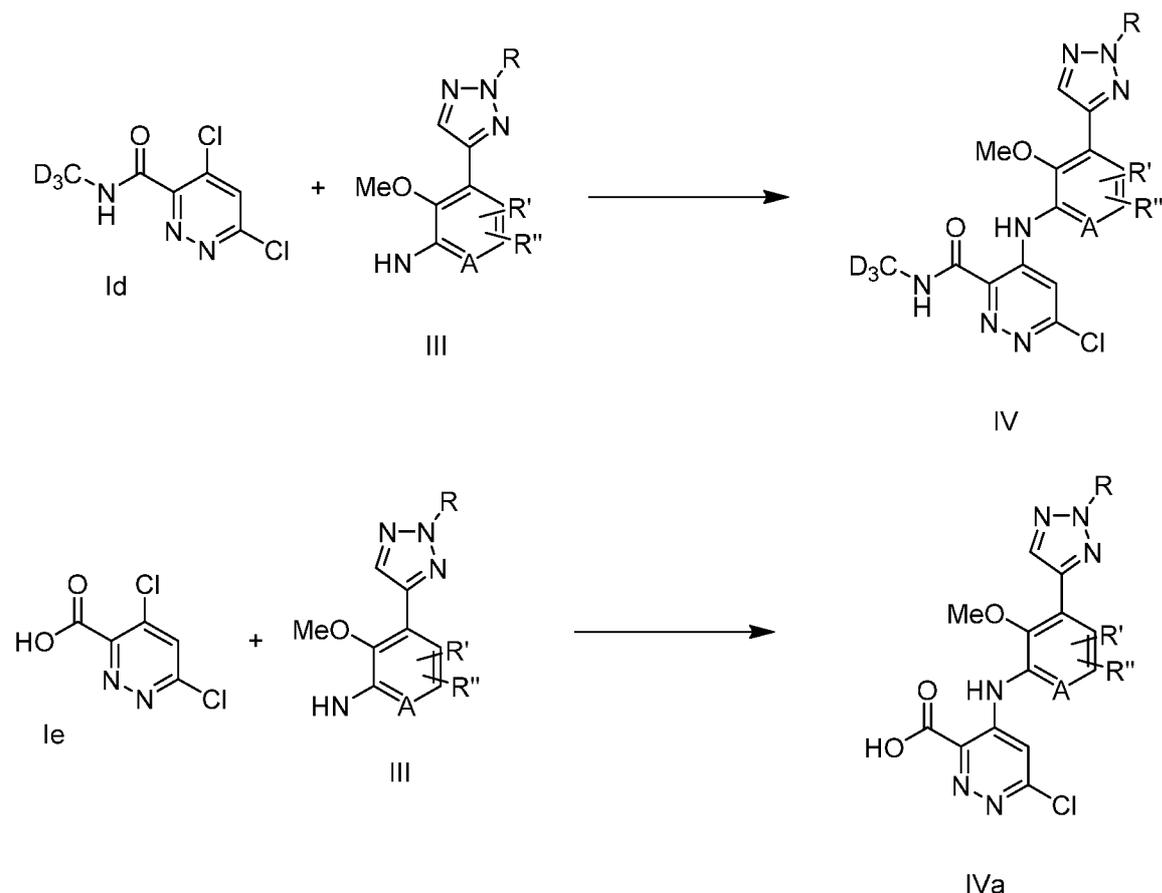


Схема 4 показывает, каким образом специалист в области органического синтеза может соединить соединение IV с соответствующим субстратом в одну или несколько стадий с получением соединений общей формулы 1. Одностадийный процесс включает сочетание соединений общей формулы IV с первичными амидами общей формулы Ig или ароматическими аминами общей формулы Ih в условиях, катализируемых переходными металлами. В частности, благоприятные условия для этой реакции включают использование реакции сочетания типа Бухвальда с использованием $Pd_2(dba)_3$ в качестве катализатора, Xantphos в качестве лиганда и Cs_2CO_3 в качестве основания в 1,4-диоксане в качестве растворителя при повышенных температурах. Эту

систему катализатор/лиганд/основание можно изменить способами, известными специалистам в данной области. Альтернативно, соединения общей формулы IV могут быть обработаны первичными аминами, что может дать продукт, с которого можно снять защиту с получением соответствующих первичных аминов общей формулы V, при повышенной температуре в подходящем растворителе, в частности, 4-метоксибензилаmine. С продукта этой реакции можно снять защиту с получением V с помощью TFA при повышенной температуре. Затем соединения общей формулы I могут быть получены из V путем сочетания с подходящей карбоновой кислотой в условиях амидного сочетания, известных специалистам в данной области.

Схема 4

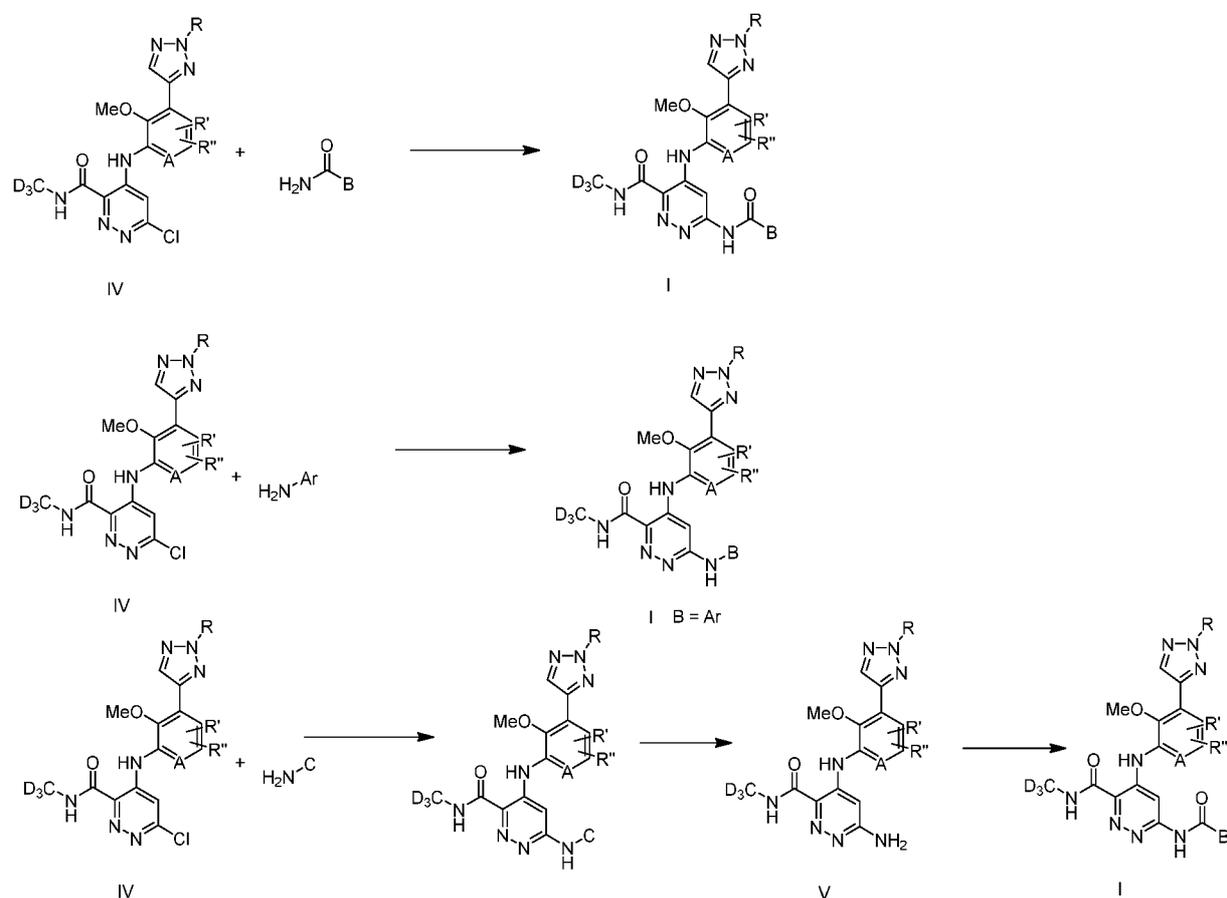
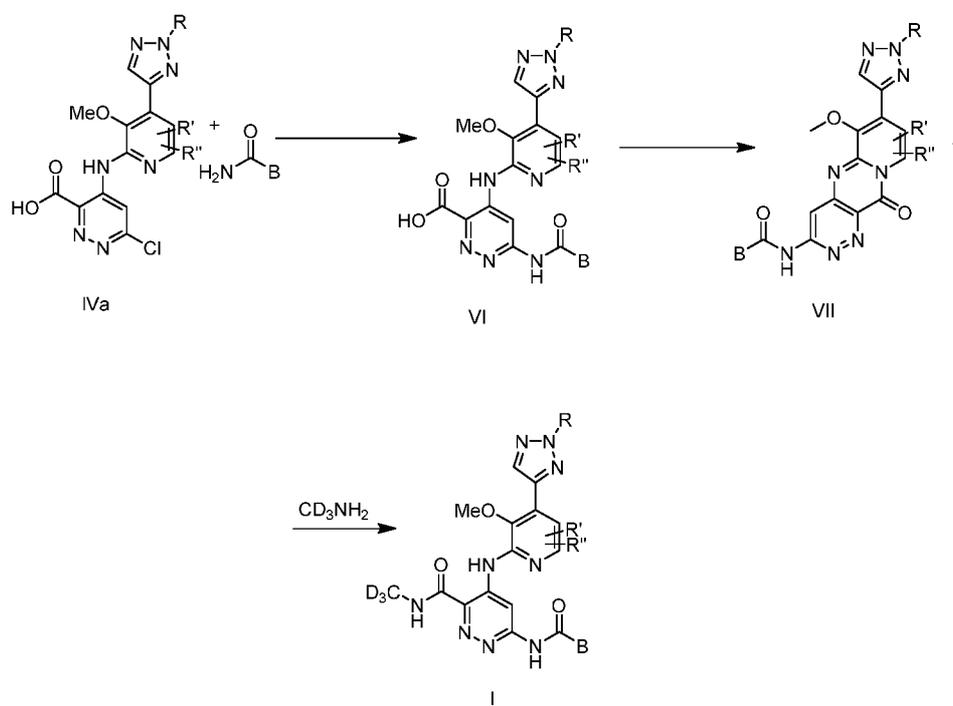


Схема 5 показывает альтернативный синтез соединений общей формулы I, где A = азот. Соединение Ie может быть подвергнуто сочетанию с соединениями общей формулы III, где A = азот, как описано выше, с получением соединений общей формулы IVa. Эти соединения затем можно использовать для получения соединений общей формулы VI с использованием реакции сочетания типа Бухвальда (как описано

выше) с соответствующим первичным амидом общей формулы 1f. Соединения общей формулы VI могут быть затем обработаны с помощью системы реагентов для связывания с амидной связью, известной специалистам в области синтетической органической химии, в частности, гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида и НОВТ в подходящем растворителе, в частности, NMP/AcCN при повышенной температуре с получением соединений общей формулы VII. Эти соединения затем могут быть обработаны гидрохлоридом тридегтерометиламина в подходящем растворителе, в частности, DMSO, в присутствии основания, в частности, диизопропилэтиламина, при повышенной температуре.



Получение

Все реагенты, приобретенные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции с участием реагентов, чувствительных к воздуху или влаге, проводились в инертной атмосфере. Спектры протонного и углеродного магнитного резонанса (¹H и ¹³C ЯМР) записывали на спектрометре Bruker Avance 400 или JEOL Eclipse 500 и выражали в м.д. относительно эталонного растворителя образца, в котором их анализировали. Анализы HPLC и LCMS проводили с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu LC-10AS и детектора SPDUV-vis при длине волны 220 или 254 нм, при этом MS детекцию

выполняли на спектрометре Micromass Platform LC. Анализы GCMS проводили с использованием GC (7890B)-MS(5977B) от Agilent Technologies.

Метод А:

Линейный градиент 20%-100% растворителя В в течение 4 минут с 0,6-минутным удерживанием при 100% В и

с последующим 0,1-минутным градиентом до 20% В и 0,3-минутным удерживанием при 20% В

Растворитель А: 5 мм формиат аммония, рН 3,3: АСN (98:02).

Растворитель: В: АСN: буфер (98:02)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Колонка: Kinetex ХВ - С18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»).

Метод В:

Линейный градиент 5%-95% растворителя В в течение 2,5 минут с 1,5-минутным удерживанием при 95% В и

с последующим 0,5-минутным градиентом до 5% В и 1,5-минутным удерживанием при 5% В

Растворитель А: 0,1% ТФА в Н₂О

Растворитель: В: 0,1% ТФА в АСN.

Скорость потока: 1,5 мл/мин

Колонка: ХВbridge С8 (50 x 4,6) мм, 3,5 мкм

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»).

Метод С:

Линейный градиент 0-100% растворителя В в течение 2 минут («мин») с 0,5-минутным удерживанием («мин») при 100% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 254 нанометра («нм»)

Колонка: Acquity UPLC® ВЕН С18, 1,7 мкм

Скорость потока: 1 миллилитр («мл»)/мин

Растворитель А: 0,05% трифторуксусной кислоты, 95% воды, 5% ацетонитрила

Растворитель В: 0,05% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 95% ацетонитрила

Метод D:

Линейный градиент 2-98% растворителя В в течение 1 минуты («мин») с 0,5-минутным («мин») удерживанием при 98% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 254 нанометра («нм»)

Колонка: Acquity UPLC® BEH C18, 1,7 мкм

Скорость потока: 0,8 миллилитров («мл»)/мин

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Метод E:

Линейный градиент 0-100% растворителя В в течение 1 минуты («мин») с 0,5-минутным («мин») удерживанием при 100% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 254 нанометра («нм»).

Колонка: Acquity UPLC® BEH C18, 1,7 мкм

Скорость потока: 1 миллилитр («мл»)/мин

Растворитель А: 0,05% трифторуксусной кислоты, 95% воды, 5% ацетонитрила

Растворитель В: 0,05% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 95% ацетонитрила

Метод F:

Линейный градиент 5%-95% растворителя В в течение 2,5 минут («мин») с 1,5-минутным («мин») удерживанием при 95% В с последующим градиентом в течение 0,5 минут до 5% В и 1-минутным удерживанием при 5% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»)

Колонка: Zorbax XDB C-18 (50x4,6 мм), 3,5 мкм

Скорость потока: 1,5 миллилитра («мл»)/мин

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты, 95% воды, 5% ацетонитрила

Растворитель В: ацетонитрил

Метод G:

Линейный градиент 0-100% растворителя В в течение 3 минут («мин») с 0,5-минутным («мин») удерживанием при 100% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»)

Колонка: Waters XBridge C18 (2,1 мм x 50 мм), 1,7 мкм

Скорость потока: 1 миллилитр («мл»)/мин

Растворитель А: 95% 10 мМ ацетата аммония (в воде), 5% ацетонитрила

Растворитель В: 5% 10 мМ ацетата аммония (в воде), 95% ацетонитрила

Метод Н:

Линейный градиент 0-100% растворителя В в течение 1 минуты («мин») с 0,5-минутным («мин») удерживанием при 100% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 254 нанометра («нм»)

Колонка: Acquity UPLC® BEH C18, 1,7 мкм

Скорость потока: 1 миллилитр («мл»)/мин

Растворитель А: 0,1% трифторуксусной кислоты, 95% воды, 5% ацетонитрила

Растворитель В: 0,1% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 95% ацетонитрила

Метод I:

Линейный градиент 0-100% растворителя В в течение 3 минут («мин») с 0,5-минутным («мин») удерживанием при 100% В

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 254 нанометра («нм»)

Колонка: Acquity UPLC® BEH C18, 1,7 мкм, (2,1 x 50 мм)

Скорость потока: 1 миллилитр («мл»)/мин

Растворитель А: 0,05% трифторуксусной кислоты, 95% воды, 5% ацетонитрила

Растворитель В: 0,05% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 95% ацетонитрила

Метод J:

Линейный градиент 20%-98% растворителя В в течение 1,5 минут с 0,5-минутным удерживанием при 98% В, с последующим 0,1-минутным градиентом до 20% В и 0,5-минутным удерживанием при 20% В

Растворитель А: 5 мМ формиат аммония, pH 3,3: ACN (98:02)

Растворитель В: ACN: буфер (98:02)

Скорость потока: 0,7 мл/мин

Колонка: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»)

Метод К:

Линейный градиент 2%-40% растворителя В в течение 4 минут с 0,6-минутным удерживанием при 100% В, с последующим 0,1-минутным градиентом до 20% В и 0,3-минутным удерживанием при 20% В

Растворитель А: 5 мМ формиат аммония, рН 3,3: АСN (98:02)

Растворитель В: АСN: буфер (98:02)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Колонка: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм

Визуализация в ультрафиолетовой («УФ») области при длине волны 220 нанометров («нм»).

Метод GCMS

Хроматографическая колонка: НР-5 (30 м x 320 мкм x 0,25 мкм)

Длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина 0,25 мкм

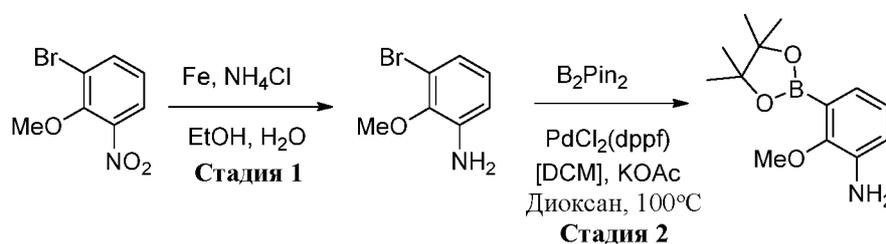
Температура на входе: 250°C; газ-носитель: Не. Температура детектора: 300°C; скорость потока в колонке 2 мл/мин; скорость воздушного потока 400 мл/мин; скорость потока Н₂ 40 мл/мин. График нагрева: 120°C, время удерживания 3 мин; затем повышение температуры до 300°C со скоростью 40°C/мин и удерживание 2 мин, температура источника: 230°C.

Сокращение	Значение
АСN	Ацетонитрил
DIPEA	Диизопропиламин
LiHMDS	Литий бис(триметилсилил)амид
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
THF	Тетрагидрофуран
2Me-THF	2-Метилтетрагидрофуран

Сокращение	Значение
DCM	Дихлорметан
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
DMF	N,N' - Диметилформаид
TFA	Трифторуксусная кислота
DAST	Диэтиламиносерный трифторид
Tf ₂ O	Трифторметансульфоновый ангидрид
dba	дибензилиденацетон
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
dcpf	1,1'-Бис(дициклогексилфосфино)ферроцен
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
MeOH	Метанол
DIC	N, N'-Диизопропилкарбодиимид
HPLC	Жидкостная хроматография высокого давления
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
LC	Жидкостная хроматография
MS	Масс-спектрометрия
rt	Комнатная температура
Pd/C	Палладий на угле
Et	Этил
Me	Метил
ч	часы
°C	°Цельсия
PBSF	Перфторбутансульфонилфторид
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
DMA	диметилацетамид
MW	Микроволновое излучение
AcOH	Уксусная кислота
DMAP	4-диметиламинопиридин
Boc	Трет-бутоксикарбонил
AcCl	Ацетилхлорид

Сокращение	Значение
мин	минуты
МГц	мегагерцы
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
dtbpf	1,1'-Бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен

Промежуточное соединение 1



Стадия 1:

К раствору 1-бром-2-метокси-3-нитробензола (2,0 г, 8,62 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл) добавляли железо (3,37 г, 60,3 ммоль) и хлорид аммония (2,3 г, 43,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, разбавляли этанолом (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2,5 г). Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2 x 20 мл) и рассолом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-метоксианилина (1,8 г, 8,55 ммоль, выход 99%) в виде коричневой жидкости.

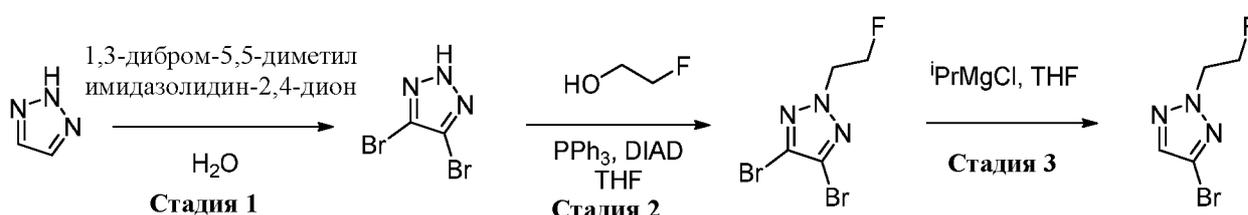
MS (M+1) m/z : 202,0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,84 [A].

Стадия 2:

К перемешиваемому раствору 3-бром-2-метоксианилина (1,80 г, 8,91 ммоль) в диоксане (15 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли бис(пинаколато)дифтор (3,39 г, 13,36 ммоль) и ацетат калия (2,62 г, 26,7 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 минут и затем добавляли PdCl₂(dppf).[DCM] (0,73 г, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч, затем

охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (2 x 50 мл). Собранный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,8 г, 6,88 ммоль, выход 77%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 250,4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 2,11 [A].

Промежуточное соединение 2



Стадия 1:

К перемешиваемому раствору 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (53,8 г, 188 ммоль) в H₂O (150 мл) при 0°C порциями добавляли 2H-1,2,3-триазол (10 г, 145 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, остаток промывали водой и сушили под *вакуумом* с получением 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазола (26 г, 115 ммоль, выход 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

GCMS: 226,8 [M], время удерживания = 3,40.

Стадия 2:

К раствору трифенилфосфина (1,52 г, 5,78 ммоль) в THF (8 мл) добавляли DIAD (0,95 мл, 4,89 ммоль) при -10°C. Через 10 минут порциями добавляли 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазол (1 г, 4,45 ммоль), а затем добавляли 2-фторэтан-1-ол (0,4 г, 6,23 ммоль). Реакционную смесь оставляли для достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (5% этилацетата в

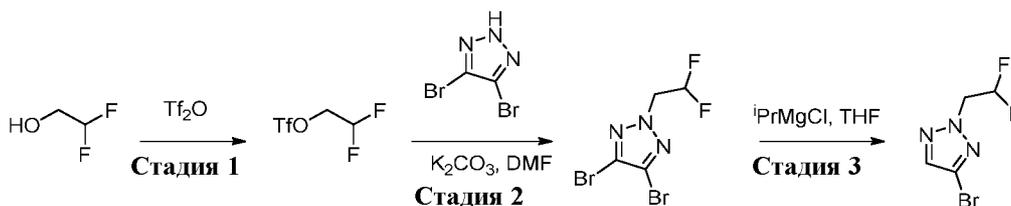
петролейном эфире) с получением 4,5-дибром-2-(2-фторэтил)-2Н-1,2,3-триазола (730 мг, 2,69 ммоль, выход 60,6 %) в виде желтой жидкости.

GCMS: = 272,9 [M], время удерживания = 3,63.

Стадия 3

К раствору 4,5-дибром-2-(2-фторэтил)-2Н-1,2,3-триазола (0,7 г, 2,57 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли изопропилмагния хлорид (3,85 мл, 7,70 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 30 мл). Собранный органический экстракт сушили под безводным Na₂SO₄ и концентрировали под низким *вакуумом* с получением желаемого продукта в виде коричневой жидкости. Его использовали как таковой без дальнейшей очистки. GCMS: 193,0, время удерживания = 5,84.

Промежуточное соединение 3



Стадия 1

2,2-Дифторэтан-1-ол (2,0 г, 24,38 ммоль) охлаждали при 0°C в герметично закрытой пробирке и по каплям добавляли Tf₂O (5,77 мл, 34,1 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в охлажденный 10% раствор NaHCO₃ (50 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (5,1 г, 23,82 ммоль, выход 98%) использовали как таковой без дополнительной очистки.

¹H ЯМР(CDCl₃): 6.22 – 5.92 (m, 1H), 4.64 – 4.57 (m, 2H).

Стадия 2

К перемешиваемому раствору 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (5,0 г, 23,35 ммоль) и 4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазола (6,36 г, 28,0 ммоль) в DMF (20 мл)

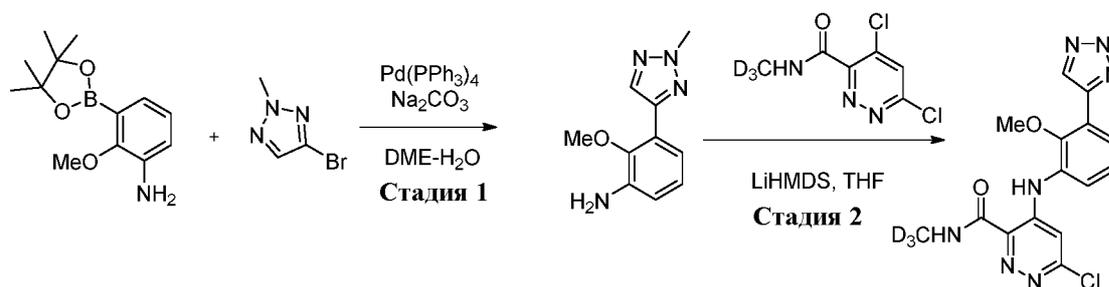
добавляли K_2CO_3 (6,45 г, 46,7 ммоль) при $0^\circ C$. Реакционную смесь оставляли для достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4,5-дибром-2-(2,2-дифторэтил)-2H-1,2,3-триазола (2,3 г, 7,91 ммоль, выход 33,9%) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 6.36 – 6.06 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H).

Стадия 3

К раствору 4,5-дибром-2-(2,2-дифторэтил)-2H-1,2,3-триазола (1,5 г, 5,16 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли изопропилмагния хлорид (9 мл, 18,00 ммоль, 2M раствор в THF) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под низким вакуумом с получением неочищенного 4-бром-2-(2,2-дифторэтил)-2H-1,2,3-триазола (1,05 г) в виде темно-красного масла. Неочищенный продукт использовали как таковой без дополнительной очистки. GCMS: 210,9, время удерживания = 5,37.

Промежуточное соединение 4



Стадия 1:

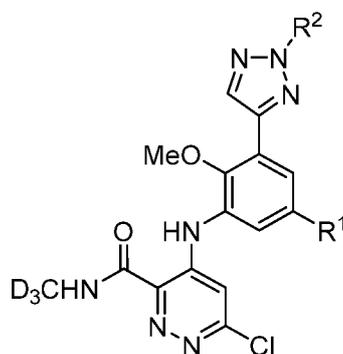
К перемешиваемому раствору 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,31 г, 9,26 ммоль) и 4-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазола (1,50 г, 9,26 ммоль) в DME (15 мл) и воде (5 мл) добавляли карбонат натрия (2,45 г, 23,15 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и добавляли

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,07 г, 0,93 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл). Собранный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50% этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого 2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (1,70 г, 7,67 ммоль, выход 83%) в виде коричневого кристаллического вещества. MS (M+1) m/z : 205.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,20 [A]

Стадия 2:

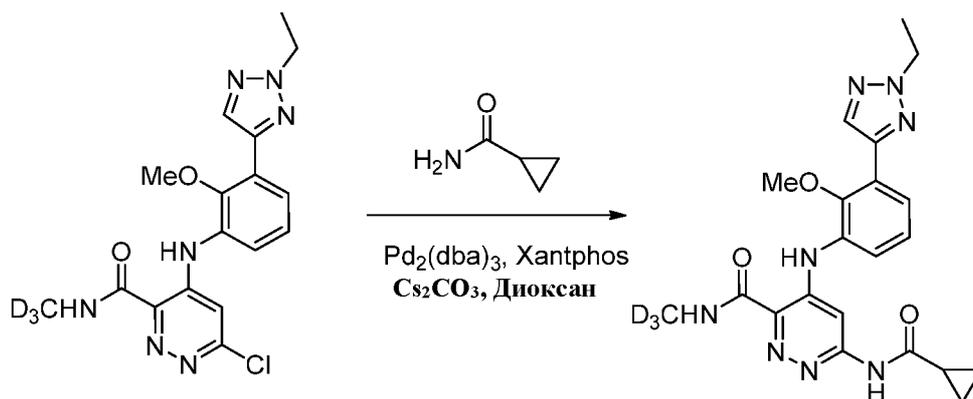
К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (см. Moslin, et al., *J. Med. Chem* 2019, 62, 8953-8972) (0,35 г, 1,67 ммоль) и 2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (0,41 г, 2,01 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли LiHMDS (6,70 мл, 6,70 ммоль, 1M раствор в THF) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (40% этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (0,37 г, 0,97 ммоль, выход 58,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 377.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 2.167 [A].

Следующие промежуточные соединения (**4a-4e**) получали аналогично получению промежуточного соединения 4.



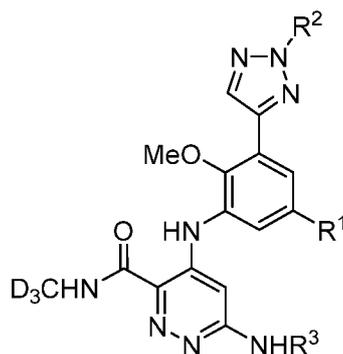
Промежуточное соединение (4a-4e)	R ¹	R ²	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
4a	H	Et	391.1	2.15 [A]
4b	H	CH ₂ CH ₂ F	409.3	1.69 [A]
4c	H	CH ₂ CHF ₂	426.8	2.09 [A]
4d	F	CH ₃	395.1	2.34 [A]
4e	F	CH ₂ CH ₃	409.6	2.24 [A]

Пример 1



К раствору 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (101 мг, 0,26 ммоль) добавляли циклопропанкарбоксамид (110 мг, 1,29 ммоль) в диоксане (2,5 мл), и реакционную смесь продували N₂ в течение 5 минут. К этому раствору добавляли Xantphos (30 мг, 0,052 ммоль), Pd₂dba₃ (24 мг, 0,026 ммоль) и карбонат цезия (337 мг, 1,03 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали с использованием ISCO картриджа с силикагелем 12 г, элюируя градиентом 0-10% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (79 мг, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 440.2 [M+H]⁺, время удерживания LC 1,53 мин [I]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=7.9 Гц, 2H), 7.72 (dd, *J*=7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.30 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 4.52 (q, *J*=7.3 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.52 (t, *J*=7.3 Гц, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 4H).

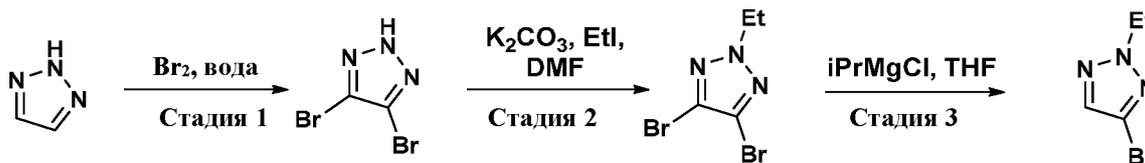
Соединения по следующим примерам **2-8** получали аналогично получению в **примере 1**.



№ примера	R ¹	R ²	R ³	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
2 ^{a,b}	H	CH ₂ CH ₂ F		457.4	458.0	2.32 [A]
3 ^a	H	CH ₂ CHF ₂		475.4	476.2	2.33 [B]
4	F	CH ₃		443.4	444.2	2.54 [A]
5	H	CH ₃		465.4	466.4	1.572 [A]
6	H	CH ₃		451.5	452.2	1.58 [A]
7	H	CH ₃		415.4	416.2	2.00 [A]
8	H	CH ₃		434.5	435.4	1.372 [A]

a = лиганд *dcprf*, 100°C, 2 ч, MW. b = Очищали хроматографией на колонке с силикагелем.

Промежуточное соединение 5



Стадия 1

К раствору 1H-1,2,3-триазола (0,52 мл, 9 ммоль) в воде (5 мл) при 50°C добавляли бром (0,62 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 минут, после чего выпавший в осадок продукт изолировали путем фильтрования. Осадок сушили на фильтре на воздухе. К фильтрату добавляли дополнительное количество брома (0,62 мл, 12 ммоль) и затем эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем суспензию фильтровали и твердое вещество объединяли с ранее полученным осадком с получением 4,5-дибром-1H-1,2,3-триазола (1,83 г, выход 87%).

Стадия 2 (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 4632-4635)

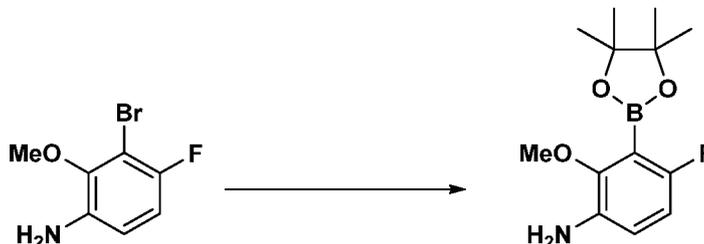
К охлажденному (-10°C) раствору 4,5-дибром-1H-1,2,3-триазола (2,3 г, 10 ммоль) в DMF (23 мл) добавляли карбонат калия (2,80 г, 20,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем по каплям добавляли йодэтан (1,2 мл, 15 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 30 минут, а затем добавляли 10 мл воды. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические слои промывали 10% (водным) раствором LiCl и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической хроматографии ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением 4,5-дибром-2-этил-2H-1,2,3-триазола (1,1 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества. Продукт не ионизировался в условиях LCMS. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4.43 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 3H).

Стадия 3 (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 4632-4635)

К охлажденному (-20°C) раствору 4,5-дибром-2-этил-2H-1,2,3-триазола (1,11 г, 4,35 ммоль) в THF (6 мл) медленно добавляли изопропилмагния хлорид (2M в THF, 6,5 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут на холодной бане при -20°C, а затем оставляли для нагревания до 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного (водного) хлорида аммония. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные слои EtOAc промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 в виде желтого масла (627 мг, выход 82%). Продукт не ионизировался в

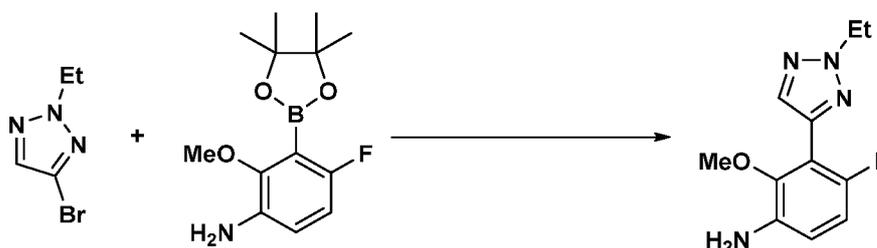
условиях LCMS. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.53 (s, 1H), 4.46 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.56 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 6



Герметичный сосуд, содержащий 3-бром-4-фтор-2-метоксианилин (1,0 г, 4,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,50 г, 5,91 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,186 г, 0,227 ммоль) и ацетат калия (1,34 г, 13,6 ммоль) в диоксане (22 мл), нагревали до 105°C . Нагревание продолжали в течение ночи, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, абсорбировали на Celite® и сушили при пониженном давлении. Затем неочищенный материал очищали с помощью автоматизированной хроматографии (загрузка твердого вещества), элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексаны. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6 в виде бледно-желтого твердого вещества (244 мг, выход 20%). MS ($M+1$) m/z : 268.3 (MH^+). Время удерживания LC 1,05 мин [C].

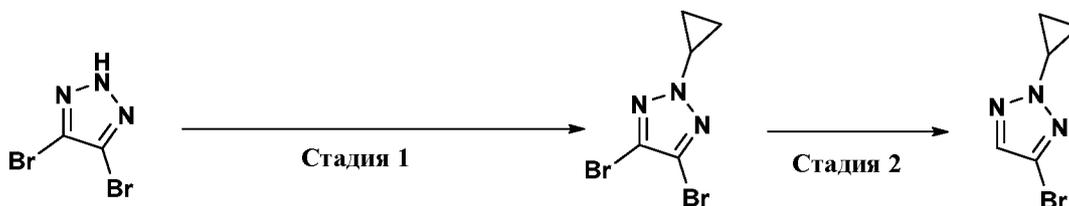
Промежуточное соединение 7



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 5 (241 мг, 1,37 ммоль), промежуточного соединения 6 (244 мг, 0,91 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (37 мг, 0,046 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2M, 1,4 мл, 2,8 ммоль) и

реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Объединенные чистые фракции концентрировали с получением промежуточного соединения 7 (124 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла. MS (M+1) *m/z*: 237.3 (MH⁺). Время удерживания LC 1,04 мин [C]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.88 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.58 (q, *J*=7.3 Гц, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.63 (t, *J*=7.3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 8



Стадия 1

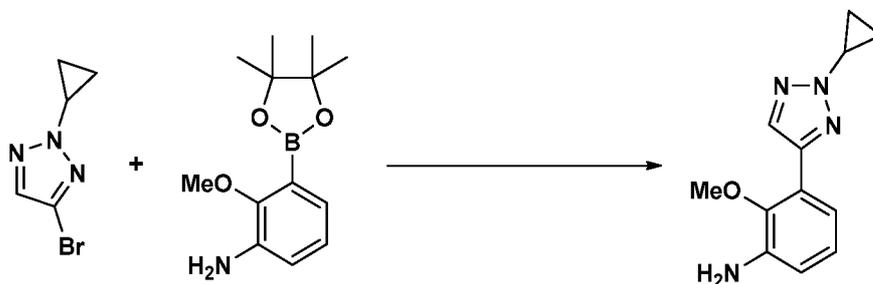
Перемешиваемый раствор 4,5-дибром-1H-1,2,3-триазола (3,0 г, 13 ммоль), ацетата меди(II) (2,88 г, 15,9 ммоль), 2,2'-бипиридина (2,48 г, 15,9 ммоль) и карбоната натрия (2,80 г, 26,4 ммоль) в дихлорэтано (40 мл) дегазировали путем барботирования через реакционную смесь азота в течение 5 минут. К дегазированной смеси добавляли циклопропилбороновую кислоту (3,41 г, 39,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем распределяли между 200 мл EtOAc и 100 мл смеси (1:1) насыщенного (водного) хлорида аммония и концентрированного гидроксида аммония. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2×75 мл EtOAc. Объединенные слои EtOAc затем промывали насыщенным (водным) хлоридом аммония и рассолом. Слой EtOAc затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-70% EtOAc/гексаны). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5-дибром-2-циклопропил-2-H-1,2,3-триазола (979 мг, выход 28%). Продукт не ионизировался в условиях LCMS.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.03 - 3.95 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H)

Стадия 2

К охлажденному (-20°C) раствору 4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола (0,950 г, 3,56 ммоль) в THF (5 мл) медленно добавляли изопропилмагния хлорид (2M в THF, 5,3 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут на холодной бане -20°C , а затем оставляли для нагревания до 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного (водного) хлорида аммония. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные слои EtOAc промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 8 в виде желтого масла (605 мг, выход 81%). Продукт не ионизировался в условиях LCMS. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.51 (s, 1H), 3.99 (tt, $J=7.5, 3.8$ Гц, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H).

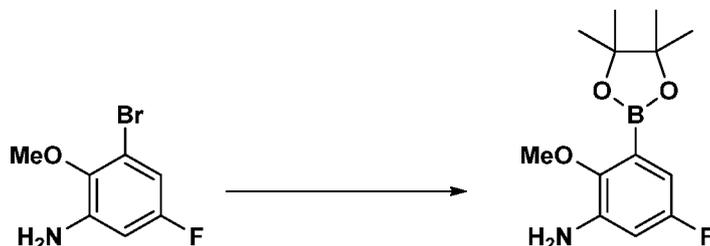
Промежуточное соединение 9



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 8 (249 мг, 1,32 ммоль), промежуточного соединения 3 (220 мг, 0,88 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (36 мг, 0,044 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2M, 1,3 мл, 2,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Объединенные чистые фракции концентрировали с получением промежуточного соединения 9 в виде бесцветного масла (153 мг, выход 71%). MS (M+1) m/z : 231.1 (MH^+). Время

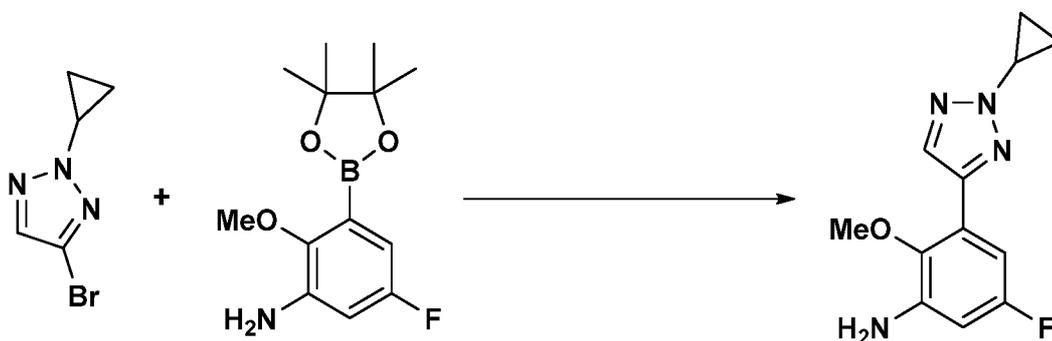
удерживания LC 1,07 мин [C]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 6.76 (dd, *J*=7.9, 1.6 Гц, 1H), 4.05 (tt, *J*=7.5, 3.9 Гц, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

Промежуточное соединение 10



Герметичный сосуд, содержащий 3-бром-5-фтор-2-метоксианилин (гидрохлорид) (4,5 г, 17,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (5,79 г, 22,8 ммоль), PdCl₂(dppf)·DCM (0,716 г, 0,877 ммоль) и ацетат калия (6,03 г, 61,4 ммоль) в диоксане (100 мл), нагревали до 105°C. Нагревание продолжали в течение ночи, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, абсорбировали на Celite® и сушили при пониженном давлении. Затем неочищенный материал очищали с помощью автоматизированной хроматографии (загрузка твердого вещества), элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексаны. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 10 в виде бледно-желтого твердого вещества (2,55 г, выход 54%). MS (M+1) *m/z*: 268.3 (MH⁺). Время удерживания LC 1,50 мин [C].

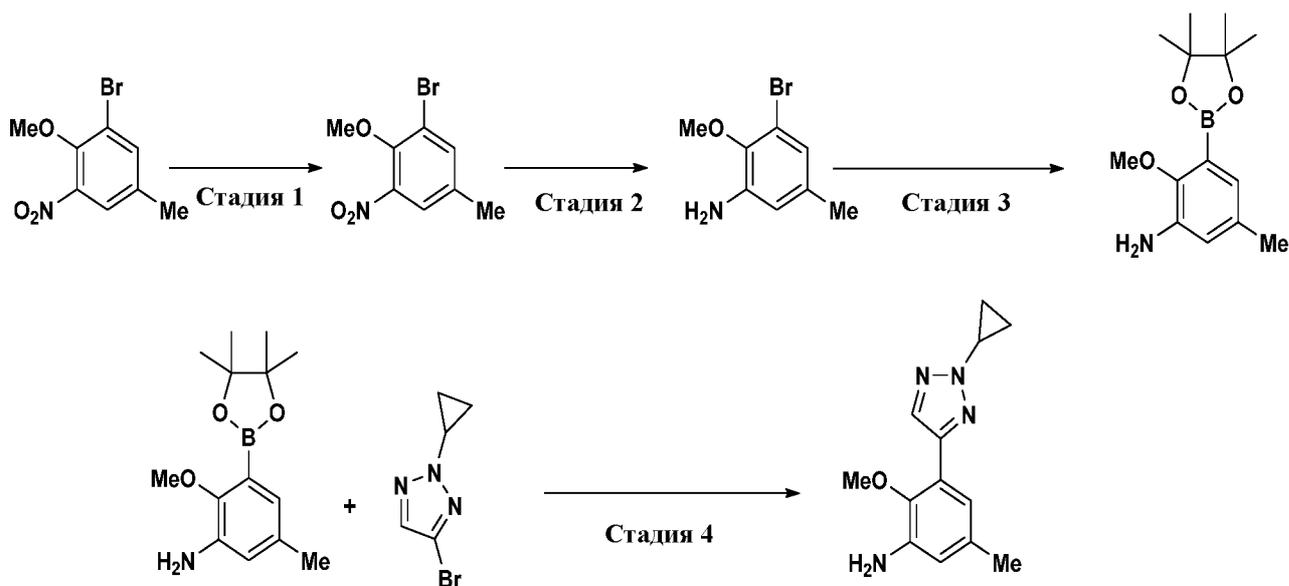
Промежуточное соединение 11



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 8 (348 мг, 1,85 ммоль), промежуточного соединения 10 (330 мг, 1,24 ммоль) и PdCl₂(dppf)·DCM (50,4 мг, 0,062 ммоль) в диоксане (6 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в

течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2M, 1,85 мл, 3,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $50^\circ C$ в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 11 в виде бесцветного масла (188 мг, выход 61%). MS (M+1) m/z : 249.2 (MH^+). Время удерживания LC 1,40 мин [C]. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8.03 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=9.6, 3.0$ Гц, 1H), 6.46 (dd, $J=9.5, 3.0$ Гц, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H).

Промежуточное соединение 12



Стадия 1

2-Бром-4-метил-6-нитрофенол (1,00 г, 4,31 ммоль) объединяли с карбонатом калия (1,19 г, 8,62 ммоль) и йодметаном (0,40 мл, 6,5 ммоль) в DMF (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл), и два слоя разделяли. Слой EtOAc промывали 1 N (водным) раствором NaOH, 10% (водным) раствором LiCl и рассолом. Затем слой EtOAc сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с

помощью автоматической хроматографии (0-30% EtOAc/гексаны) с получением 1-бром-2-метокси-5-метил-3-нитробензола. Продукт не ионизировался. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.61 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J=1.5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Стадия 2

1-Бром-2-метокси-5-метил-3-нитробензол (0,979 г, 3,98 ммоль) объединяли с хлоридом аммония (2,13 г, 39,8 ммоль) в этаноле (21 мл) и воде (3 мл). К полученной реакционной смеси порциями добавляли цинк (2,60 г, 39,8 ммоль) в течение 10 минут. Полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (200 мл), и затем фильтровали через целит, собирая фильтрат. Фильтрат промывали водой (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении. Очистку осуществляли с использованием автоматической хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны) с получением 3-бром-2-метокси-5-метиланилина (0,763 г, выход 89%) в виде бесцветного масла. MS (M+1) m/z : 216.1 (MH⁺). Время удерживания LC 0,90 мин [E]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ 6.64 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.30 (dt, J=8.0, 1.1 Гц, 1H), 4.56 (bs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

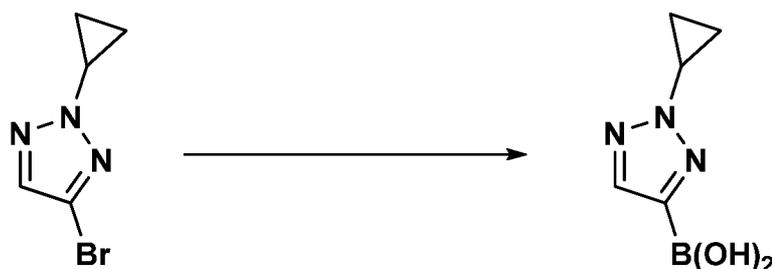
Стадия 3

Герметичный сосуд, содержащий 3-бром-2-метокси-5-метиланилин (150 мг, 0,694 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (229 мг, 0,90 ммоль), PdCl₂(dppf)•DCM (28 мг, 0,035 ммоль) и ацетат калия (204 мг, 2,08 ммоль) в диоксане (4 мл), нагревали до 100°C. Нагревание продолжали в течение ночи, после чего наблюдали частичную конверсию. Добавляли дополнительное количество 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (229 мг, 0,90 ммоль), PdCl₂(dppf)•DCM (28 мг, 0,035 ммоль) и ацетата калия (204 мг, 2,08 ммоль), и нагревание продолжали в течение 2 часов. Реакционную смесь как таковую использовали на следующей стадии. MS (M+1) m/z : 264.1 (MH⁺). Время удерживания LC 0,82 мин [E].

Стадия 4

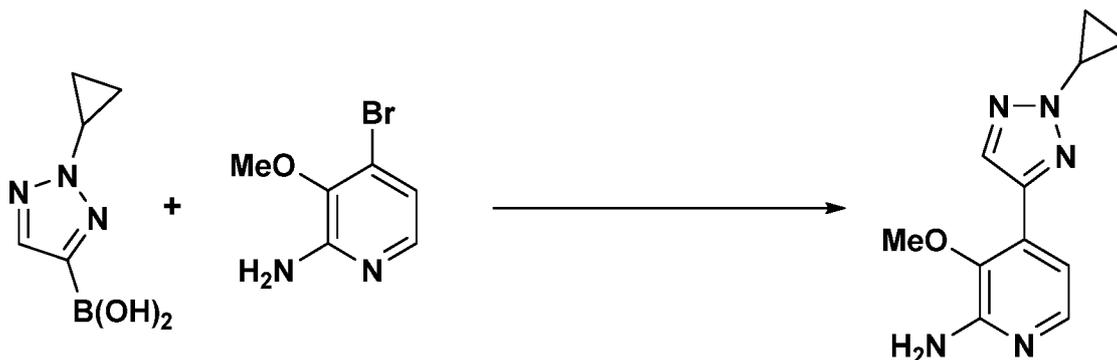
К реакционной смеси, полученной на стадии 3, добавляли промежуточное соединение 8 (170 мг, 0,904 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 минут. К реакционной смеси быстро добавляли K_3PO_4 (2М водный раствор, 1,04 мл, 2,09 ммоль). Смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и рассолом (20 мл). Слой EtOAc сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-70% EtOAc/гексаны). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 12 в виде желтого масла (87 мг, выход 51% за две стадии). MS (M+1) m/z : 245.1 (MH⁺). Время удерживания LC 0,80 мин [E].

Промежуточное соединение 13



К охлажденному ($10^\circ C$) перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (712 мг, 3,79 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли комплекс изопротилмагния хлорида и хлорида лития (1,3 М в THF, 3,5 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при $10^\circ C$ и затем дополнительно охлаждали до $-20^\circ C$. Затем к этому раствору добавляли триметилборат (0,64 мл, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-20^\circ C$ в течение 1 часа и затем гасили добавлением 1 N (водного) раствора HCl. Продукт экстрагировали EtOAc (x2), объединенные органические слои промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого промежуточного соединения 13 (499 мг, выход 73%). Материал использовали в том виде, в котором он был получен.

Промежуточное соединение 14



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 13 (245 мг, 1,60 ммоль), 4-бром-3-метоксипиридин-2-амин (250 мг, 1,23 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (50,3 мг, 0,062 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2М, 1,85 мл, 3,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc /гексаны). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 14 в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (155 мг, выход 54%). MS (M+1) m/z : 232.3 (MH^+). Время удерживания LC 0,83 мин [C]. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.09 (dt, $J=7.5, 3.7$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H).

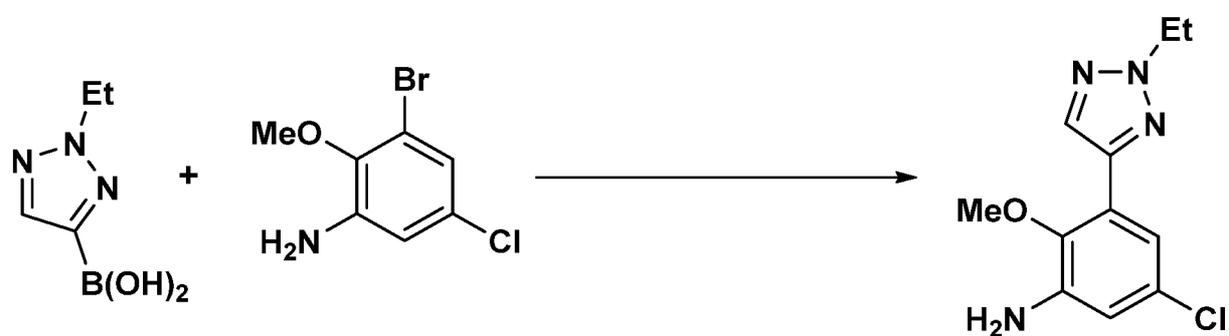
Промежуточное соединение 15



К охлажденному (10°C) перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (244 мг, 1,39 ммоль) в THF (3,3 мл) медленно добавляли комплекс изопропилмагния хлорида и хлорида лития (1,3 М в THF, 1,3 мл, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 10°C и затем дополнительно

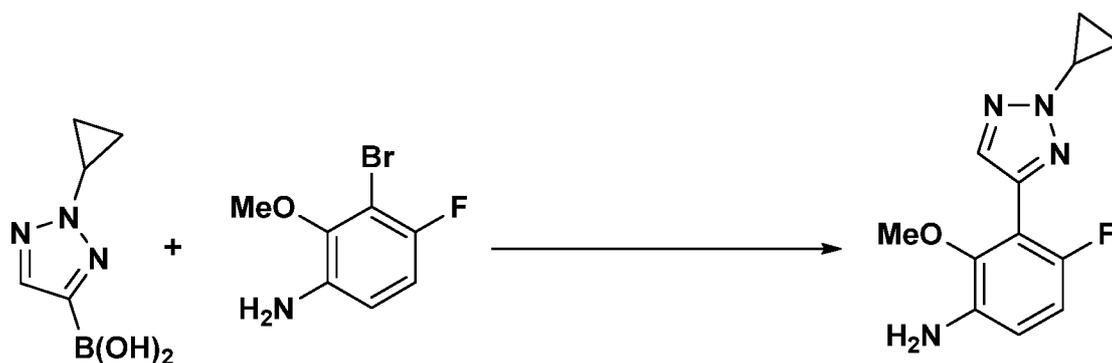
охлаждали до -20°C . Затем к этому раствору добавляли триметилборат (0,23 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и затем гасили добавлением 1 N (водного) раствора HCl. Продукт экстрагировали EtOAc (x2), объединенные органические слои промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого промежуточного продукта 15 (115 мг, выход 50%). MS (M+1) m/z : 142.3 (MH^+). Время удерживания LC 0,37 мин [C]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 4.45 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.44 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 16



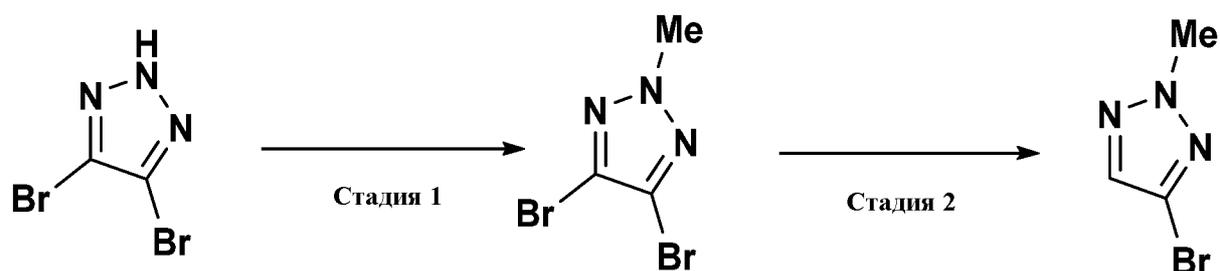
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 15 (99 мг, 0,23 ммоль), 3-бром-5-хлор-2-метоксианилина (50 мг, 0,21 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (8,6 мг, 0,010 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2M, 0,32 мл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, и затем нагревали при 50°C в течение 30 минут, и затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 16 в виде желтого масла (23 мг, выход 43%). MS (M+1) m/z : 253.1 (MH^+). Время удерживания LC 1,34 мин [C].

Промежуточное соединение 17



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 13 (60,3 мг, 0,394 ммоль), 3-бром-4-фтор-2-метоксианилина (62 мг, 0,28 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (11,5 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли водный раствор K_3PO_4 (2М, 0,42 мл, 0,84 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc /гексаны). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 17 в виде желтого масла (35 мг, выход 50%). MS ($\text{M}+1$) m/z : 249.1 (MH^+). Время удерживания LC 1,01 мин [C].

Промежуточное соединение 18



Стадия 1

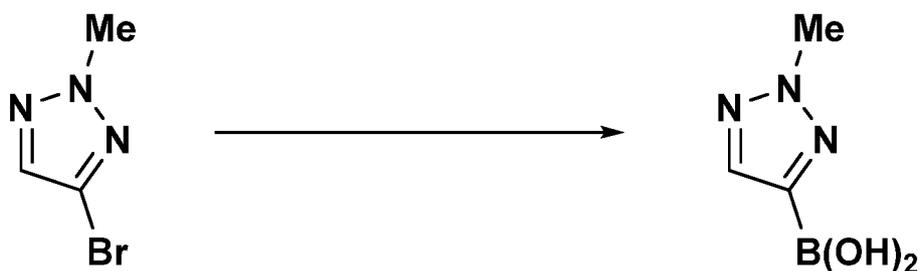
К охлажденному (-10°C) раствору 4,5-дибром-1Н-1,2,3-триазола (2,0 г, 8,8 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (2,68 г, 19,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем по каплям добавляли йодметан (1,10 мл, 17,6 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи, а затем добавляли 10 мл воды. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические слои промывали 10% (водным) раствором LiCl и рассолом.

Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматической хроматографии ISCO, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,33 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. Продукт не ионизировался в условиях LCMS. Время удерживания LC 1,26 мин [С].

Стадия 2

К охлажденному (-20°C) раствору 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,33 г, 5,52 ммоль) в диэтиловом эфире (6 мл) медленно добавляли изопропилмагния хлорид (2М в THF, 8,28 мл, 16,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут на холодной бане при -20°C, а затем оставляли для нагревания до 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного (водного) раствора хлорида аммония. Продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные слои EtOAc промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 18 (31) в виде бесцветного масла (627 мг, выход 82%). Продукт не ионизировался в условиях LCMS. Время удерживания LC 0,81 мин [С]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.54 (s, 1H), 4.19 (s, 3H).

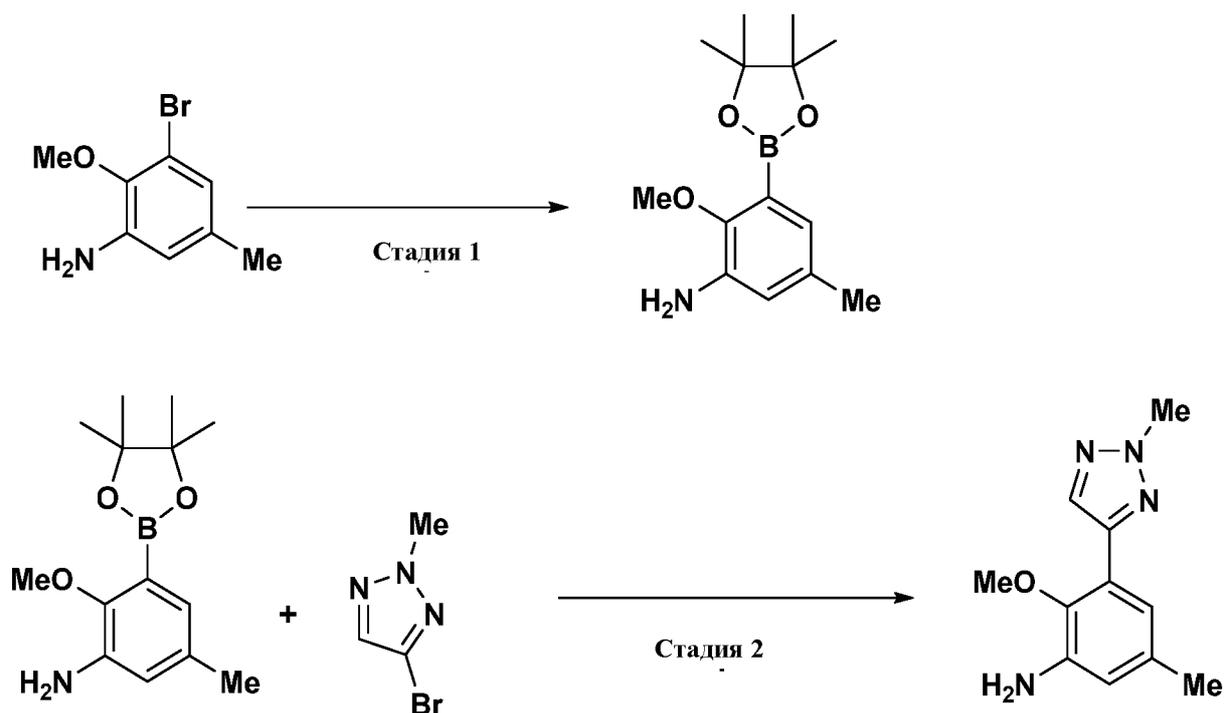
Промежуточное соединение 19



К раствору 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (0,896 г, 5,53 ммоль) в THF (12 мл), охлажденному до 10°C, медленно добавляли комплекс изопропилмагния хлорида и хлорида лития, 1,3М раствор в THF (8,51 мл, 11,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов в условиях охлаждения. Затем охлаждали до -20°C. Добавляли триметилборат (1,854 мл, 16,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1

часа. В это время реакционную смесь гасили 1 N HCl, переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические вещества промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрование и концентрирование обеспечили получение (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (533 мг, 3,78 ммоль, выход 68,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.31 (br s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.16 (s, 3H).

Промежуточное соединение 20



Стадия 1

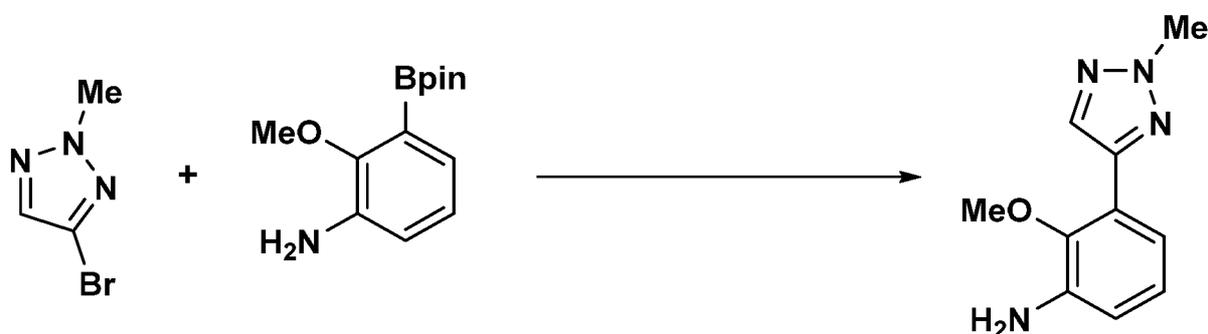
Герметичный сосуд, содержащий 3-бром-2-метокси-5-метиланилин (150 мг, 0,694 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (229 мг, 0,90 ммоль), PdCl₂(dppf)•DCM (28 мг, 0,035 ммоль) и ацетат калия (204 мг, 2,08 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь использовали как таковую на следующей стадии. MS (M+1) *m/z*: 264.1 (MH⁺). Время удерживания LC 0,82 мин [E].

Стадия 2

К реакционной смеси, полученной на стадии 1, добавляли промежуточное соединение 18 (146 мг, 0,904 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 минут. К реакционной смеси быстро добавляли K₃PO₄ (2M водный раствор,

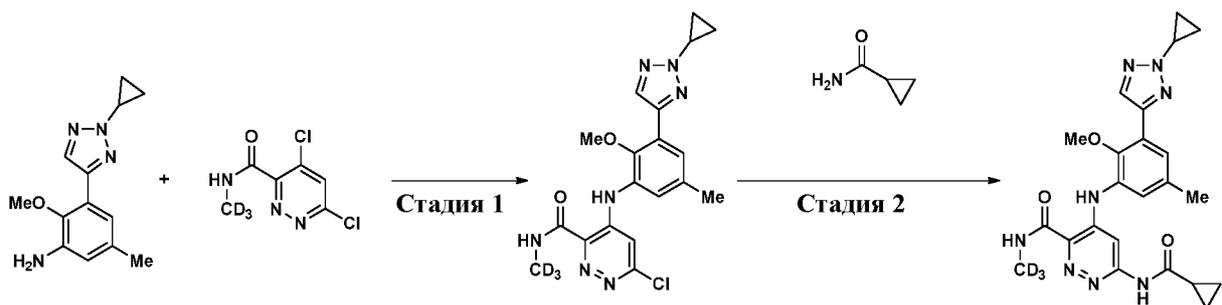
1,04 мл, 2,09 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и рассолом (20 мл). Слой EtOAc сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-70% EtOAc/гексаны). Чистые фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения 20 в виде желтого масла (120 мг, выход 79% за две стадии). MS (M+1) *m/z*: 219.3 (MH⁺). Время удерживания LC 0,71 мин [E].

Промежуточное соединение 21



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 18 (100 мг, 0,62 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли промежуточное соединение 3 (185 мг, 0,74 ммоль) и карбонат калия (256 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 10 минут. Затем добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (25 мг, 0,031 ммоль) и смесь снова дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до 110°C в микроволновой печи в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой (А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; В: 100% ацетонитрила) с получением промежуточного соединения 21 в виде коричневого аморфного твердого вещества (70 мг, выход 55%). MS (M+1) *m/z*: 205.1 (MH⁺). Время удерживания LC 1,25 мин [F]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ 8.02 (s, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.0, 1.6 Гц, 1H), 6.89 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.70 (dd, *J*=8.0, 1.6 Гц, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

Пример 9



Стадия 1

4,6-Дихлор-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (73 мг, 0,35 ммоль) и промежуточное соединение 22 (96 мг, 0,35 ммоль) объединяли в THF (3 мл) при комнатной температуре. К полученной реакционной смеси по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 1,2 мл, 1,2 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем гасили добавлением 2 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного коричневого твердого вещества. Его очищали с помощью автоматизированной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны). Чистые фракции объединяли с получением 6-хлор-4-((3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метокси-5-метилфенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (72 мг, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 417.1 (MH⁺). Время удерживания LC 1,09 мин [E].

Стадия 2

Смесь 6-хлор-4-((3-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метокси-5-метилфенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (72 мг, 0,17 ммоль), циклопропанкарбоксамид (29 мг, 0,34 ммоль), аддукта трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) с хлороформом (17,8 мг, 0,017 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантена (Xantphos) (20 мг, 0,035 ммоль) и карбоната цезия (225 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (0,7 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C и выдерживали при этой температуре в

течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMF, фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и затем очищали препаративной HPLC с получением соединения 47 (26,7 мг, выход 33%). MS (M+1) *m/z*: 466.2 (MH⁺). Время удерживания LC 1,94 мин [G]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.4 Гц, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.18 (dt, *J*=7.5, 3.8 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.73 (m, 4H).

Соединения по следующим примерам получали аналогично получению по примеру 9 с использованием описанных промежуточных соединений и коммерческих реагентов, при этом допуская некоторые незначительные модификации растворителя, времени реакции и т.д.

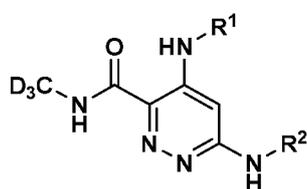


Таблица 1

№ примера	R ¹	R ²	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
10			457.2	457.9	1.68 [G]
11			451.2	452.3	1.67 [G]
12			469.2	470.2	2.06 [G]

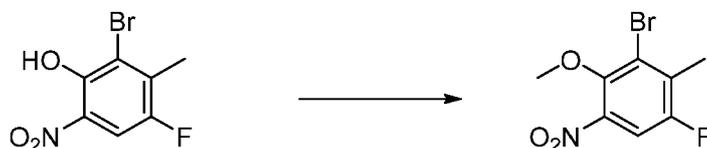
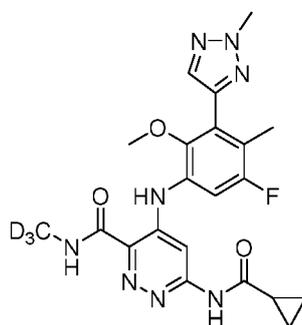
№ примера	R ¹	R ²	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
13			451.5	452.2	1.47 [C]
14			452.2	453.1	1.92 [G]
15			473.2	474.1	2.16 [G]
16			469.2	470.2	1.95 [G]
17			439.2	440.2	1.71 [G]
18			443.2	444.1	1.73 [G]

№ примера	¹ H ЯМР
-----------	--------------------

2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.34 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.20 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.31 (t, J = 8.00 Гц, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 4H).
3	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): 8.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7, 3 Гц, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.36 (t, J = 8 Гц, 1H), 6.55 – 6.25 (m, 1H), 4.98 – 4.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.89 – 1.87 (m, 1H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 1.01 – 0.97 (m, 2H).
4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.41 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 4H).
5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.06 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.20, 7.80 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 1.20, 8.00 Гц, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).
6	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 10.99 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79-7.58 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.96 (d, J = Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
7	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): 11.00 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.13 (d, J = Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.60 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.60 Гц, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.67 (s, 6H).
8	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.20 Гц, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).
10	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 5.6 Гц, 1H), 7.24 (t, J=9.3 Гц, 1H), 4.54 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.51 (t, J=7.3 Гц, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 4H)
11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.8 Гц, 2H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.2 Гц, 1H), 7.46 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.29 (t, J=7.9 Гц, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.06 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 4H).
12	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.39 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.22 (tt, J=7.4, 3.8 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 2H), 0.85 (br d, J=6.1 Гц, 4H).
13	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Гц, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (dd, J=7.4, 4.3 Гц, 1H), 1.38 (t, J=3.8 Гц, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 0.94 - 0.79 (m, 3H), 0.77 - 0.67 (m, 1H)
14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=5.3 Гц, 1H), 4.25 (tt, J=7.4, 3.8 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.12 (br d,

	J=4.0 Гц, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.09 (m, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 4H).
15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.37 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.68 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.55 (d, J=2.1 Гц, 1H), 4.53 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.10 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 1.52 (t, J=7.3 Гц, 3H), 0.93 - 0.77 (m, 4H).
16	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.9, 5.8 Гц, 1H), 7.24 (t, J=9.3 Гц, 1H), 4.22 (tt, J=7.4, 3.6 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 4H).
17	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.1 Гц, 2H), 7.52 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (br t, J=5.0 Гц, 1H), 0.90 - 0.68 (m, 4H).
18	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (dd, J=9.0, 5.6 Гц, 1H), 7.23 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 0.90 - 0.76 (m, 4H).

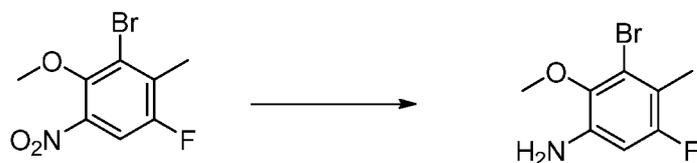
Пример 19



Стадия 1:

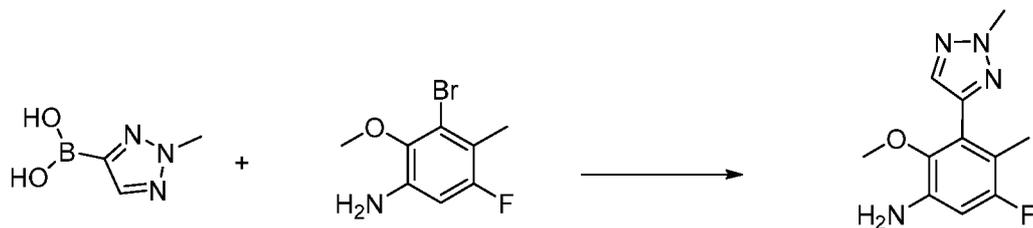
К раствору 2-бром-4-фтор-3-метил-6-нитрофенола (266 мг, 1,064 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (441 мг, 3,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем добавляли йодметан (0,133 мл, 2,128 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ LCMS показал полное превращение в продукт. Добавляли холодную воду (75 мл), смесь перемешивали и затем обрабатывали ультразвуком перед сбором твердого вещества

путем фильтрования. Затем этот материал растворяли в EtOAc (150 мл). Этот раствор промывали 1x 10% LiCl, 1x рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и отфильтрованное вещество концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем 12 г и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение бледно-желтого твердого вещества, 3-бром-1-фтор-4-метокси-2-метил-5-нитробензола (231 мг, 0,875 ммоль, выход 82%). MS (M+1) *m/z*: n/a (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,572 [C] [нитро продукт не ионизируется]



Стадия 2:

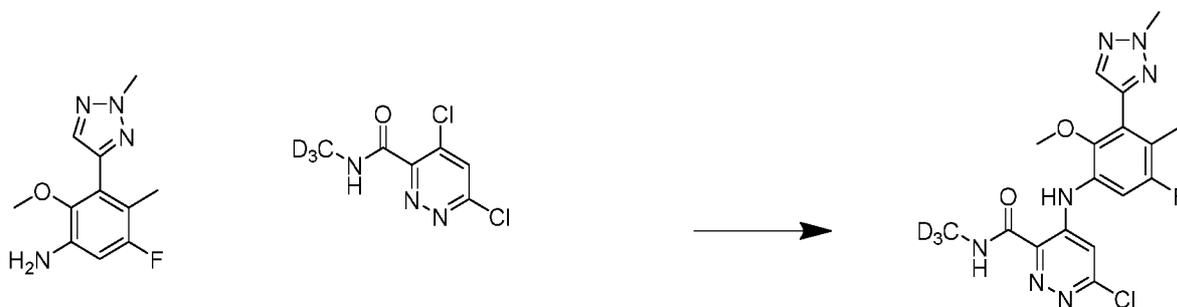
Смесь 3-бром-1-фтор-4-метокси-2-метил-5-нитробензола (230 мг, 0,871 ммоль) и хлорида олова(II), дигидрат (786 мг, 3,48 ммоль) в этилацетате (8,5 мл) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали 3 раза 2,5N NaOH, 1 раз водой и 1 раз рассолом. Сушка над безводным сульфатом натрия и концентрирование обеспечили получения 3-бром-5-фтор-2-метокси-4-метиланилина (136 мг, 0,581 ммоль, выход 66,7%) в виде светлокоричневого масла. MS (M+1) *m/z*: 235.9 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,37 [C].



Стадия 3:

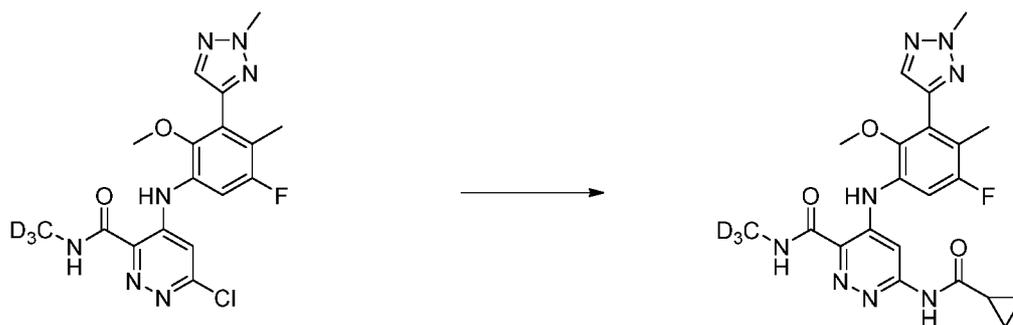
Перемешиваемую смесь (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (65,1 мг, 0,513 ммоль), 3-бром-5-фтор-2-метокси-4-метиланилина (60 мг, 0,256 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-дихлорметан (10,47 мг, 0,013 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро

добавляли 2М К₃РO₄ (водный) (0,385 мл, 0,769 ммоль), реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционная смесь почти сразу потемнела. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (44 мг, 0,186 ммоль, выход 72,7%) в виде желтого масла. MS (M+1) *m/z*: 237.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,08 [C]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.69 (s, 1H), 6.52 (d, *J*=10.6 Гц, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.84 (br s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.05 (d, *J*=2.3 Гц, 3H).



Стадия 4:

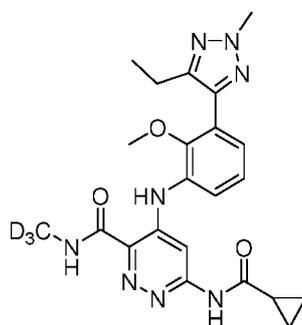
К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (38 мг, 0,182 ммоль) и 5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (42,9 мг, 0,182 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1М в THF, 0,454 мл, 0,454 ммоль), используя шприц, и реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным анализа LCMS (~15 мин). Для гашения остаточного основания добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, а затем объединенные органические слои промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Объединенный органический слой затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал использовали непосредственно как таковой на следующей стадии. 6-Хлор-4-((5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (56 мг, 0,137 ммоль, выход 75%). MS (M+1) *m/z*: 409.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,35 [C]

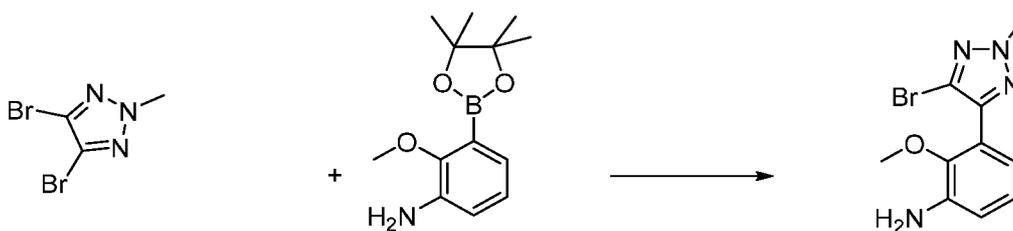


Стадия 5:

Смесь 6-хлор-4-((5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (37 мг, 0,091 ммоль), Хантphos (10,47 мг, 0,018 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (38,5 мг, 0,453 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали путем барботированием через него N₂ в течение 5 минут. Затем добавляли Cs₂CO₃ (118 мг, 0,362 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (8,29 мг, 9,05 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции и реакционную смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF и затем очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (17,8 мг, 0,039 ммоль, выход 43,0 %). MS (M+1) *m/z*: 458.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,25 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=10.7 Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.09 (br d, *J*=1.8 Гц, 4H), 0.85 (br d, *J*=6.1 Гц, 4H).

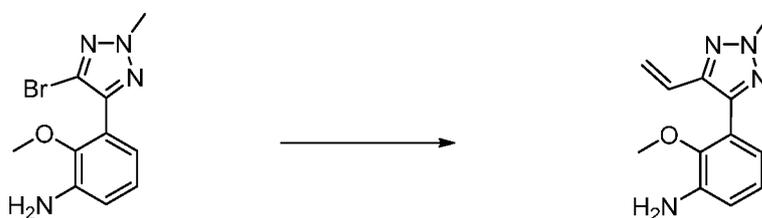
Пример 20





Стадия 1:

Перемешиваемая смесь 4,5-дибром-2-метил-2H-1,2,3-триазола (0,273 г, 1,133 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,268 г, 1,077 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметана (0,046 г, 0,057 ммоль) в диоксане (8 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М (водный) раствор K₃PO₄ (1,700 мл, 3,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 25 минут. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 3-(5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (144 мг, 0,509 ммоль, выход 44,9%) в виде желтого масла. MS (M+1) *m/z*: 282.8 / 284.8 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,05 [C]



Стадия 2:

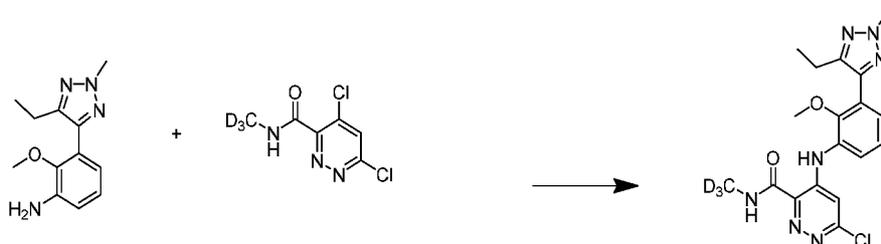
Смесь 3-(5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (144 мг, 0,509 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина [S-Phos] (22,97 мг, 0,056 ммоль), ацетат палладия(II) (5,71 мг, 0,025 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (196 мг, 1,272 ммоль) в диоксане (3 мл) продували азотом в течение 1 минуты. Добавляли 2М (водный) раствор K₃PO₄ (1,399 мл, 2,80 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расходование SM. Смесь концентрировали и затем очищали флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением

2-метокси-3-(2-метил-5-винил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (111 мг, 0,434 ммоль, выход 85 %). MS (M+1) m/z : 231.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,93 [C]



Стадия 3:

Палладий на угле, 10% (5,13 мг, 0,048 ммоль) добавляли к раствору 2-метокси-3-(2-метил-5-винил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (111 мг, 0,482 ммоль) в этаноле (5 мл). Полученную смесь дегазировали в вакууме, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. После перемешивания в течение ночи смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3-(5-этил-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (115 мг, 0,446 ммоль, выход 92%), воскообразное белое твердое вещество. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.80 (dd, $J=7.9$, 1.6 Гц, 1H), 6.75 (dd, $J=7.6$, 1.6 Гц, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.91 (br s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.71 (q, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.21 (t, $J=7.6$ Гц, 3H).



Стадия 4:

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (113 мг, 0,542 ммоль) и 3-(5-этил-2-метил-2Н-1,2,3-триазола-4-ил)-2-метоксианилина (105 мг, 0,452 ммоль) (повторно очищенный) в THF (4 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития, 1М в THF (1,582 мл, 1,582 ммоль) (<5 мин), используя шприц, и реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным анализа LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали 1 раз этилацетатом, а затем объединенный органический слой промывали 1 раз насыщенным (водным) раствором

хлорида аммония и один раз рассолом. Объединенный органический слой затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на колонке ISCO, 12 г, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-4-((3-(5-этил-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (122 мг, 0,301 ммоль, выход 66,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

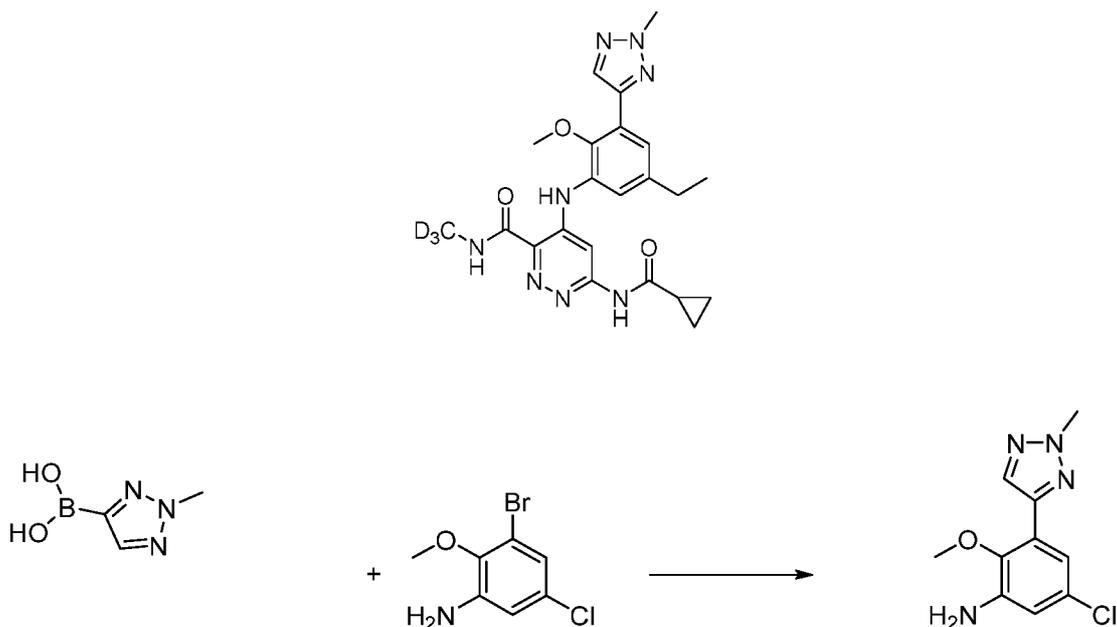
MS (M+1) *m/z*: 405.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,43 [C]



Стадия 5:

Смесь 6-хлор-4-((3-(5-этил-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (40 мг, 0,099 ммоль), Xantphos (11,43 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (42,0 мг, 0,494 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (129 мг, 0,395 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,05 мг, 9,88 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS и реакционную смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(5-этил-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (17,8 мг, 0,039 ммоль, выход 39,7%). MS (M+1) *m/z*: 454.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,23 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.28 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.20 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.60 (q, *J*=7.4 Гц, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.12 (t, *J*=7.6 Гц, 3H), 0.88 - 0.80 (m, 4H).

Пример 21



Стадия 1:

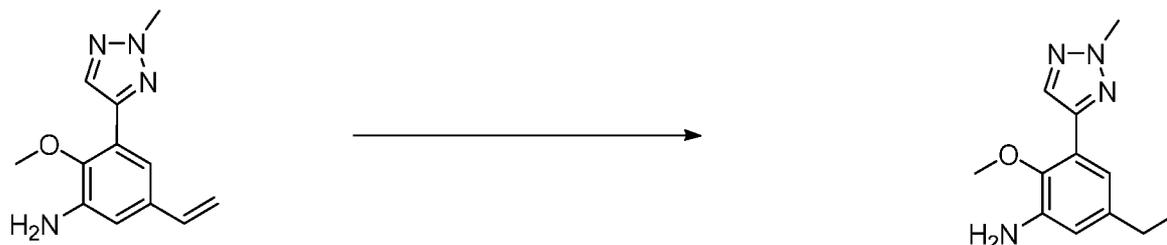
Перемешиваемую смесь (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (209 мг, 1,649 ммоль), 3-бром-5-хлор-2-метоксианилина (300 мг, 1,269 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (51,8 мг, 0,063 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М К₃РO₄ (водный) (1,903 мл, 3,81 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°С в течение 30 минут. Анализ LC-MS показал неполное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 5-хлор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (101 мг, 0,423 ммоль, выход 33,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 239.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,20 [C].



Стадия 2:

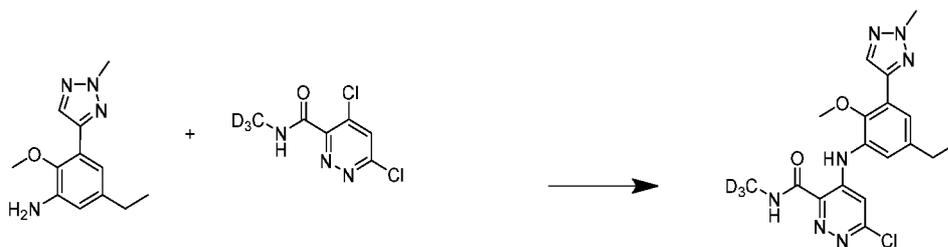
Смесь 5-хлор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (101 мг, 0,423 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина [S-Phos] (19,11 мг, 0,047 ммоль), ацетата палладия(II) (4,75 мг, 0,021 ммоль) и 4,4,5,5-

тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (163 мг, 1,058 ммоль) в диоксане (3 мл) продували азотом в течение 1 минуты. Добавляли 2М K_3PO_4 (водный) (1,164 мл, 2,327 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Анализ LC-MS показал расходование SM. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-виниланилина (100 мг, 0,391 ммоль, выход 92 %). MS (M+1) m/z : 231.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,04 [C].



Стадия 3:

К раствору 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-виниланилина (100 мг, 0,434 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли Pd на угле, 10% (4,62 мг, 0,043 ммоль). Полученную смесь дегазировали в вакууме и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Анализ LCMS показал полное превращение в продукт. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение 5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (100 мг, 0,387 ммоль, выход 89%), бесцветное масло. MS (M+1) m/z : 233.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,06 [C].



Стадия 4:

К смеси 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (108 мг, 0,517 ммоль) и 5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (100 мг, 0,431 ммоль) в THF (4 мл) по каплям добавляли (<5 мин) бис(триметилсилил)амид лития, 1М в THF (1,507 мл, 1,507 ммоль) с помощью шприца и реакционную смесь перемешивали до завершения по данным LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали 1 раз этилацетатом,

а затем объединенный органический слой промывали 1 раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Затем его сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем, 12 г, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-4-((5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (94 мг, 0,232 ммоль, выход 53,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 405.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,54 [C].

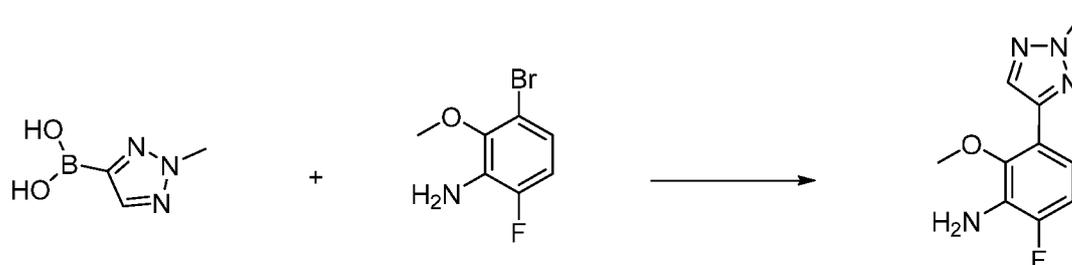


Стадия 5:

Смесь 6-хлор-4-((5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,099 ммоль), Xantphos (11,43 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (42,0 мг, 0,494 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (129 мг, 0,395 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,05 мг, 9,88 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакцию перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS, реакцию смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2H)-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (9,7 мг, 0,021 ммоль, выход 21,65%). MS (M+1) *m/z*: 454.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,25 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (q, *J*=7.6 Гц, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.6 Гц, 3H), 0.88 - 0.77 (m, 4H).

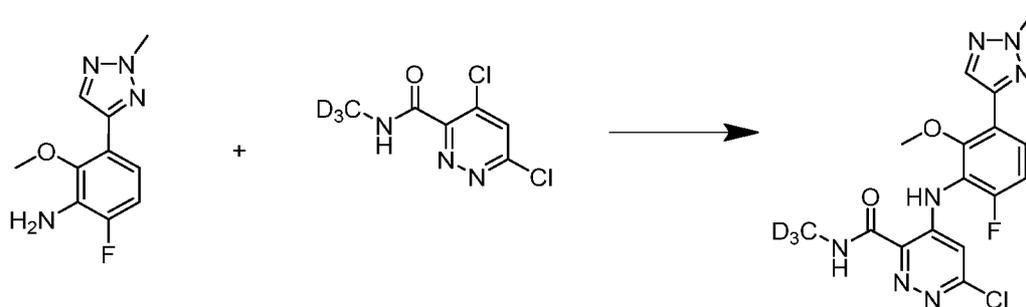
Пример 22

кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 2,5N NaOH (3 x 50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Сушка над безводным сульфатом натрия и концентрирование обеспечили получение 3-бром-6-фтор-2-метоксианилина (149 мг, 0,677 ммоль, выход 60,9%) в виде масла темно-бордового цвета. MS (M+1) *m/z*: 219.9 / 221.9 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,276 [C].



Стадия 3:

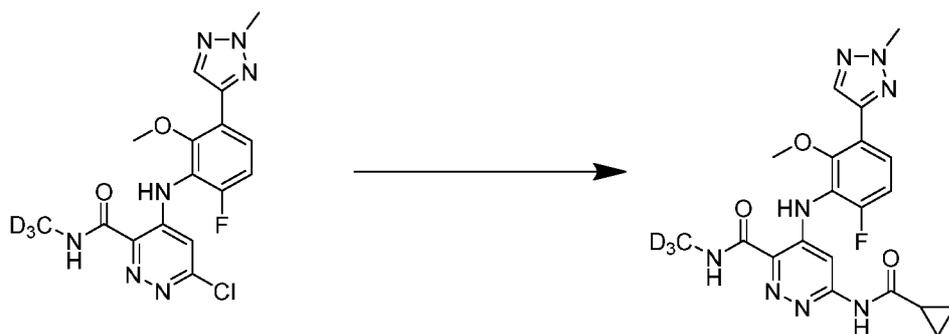
Перемешиваемая смесь (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (59,6 мг, 0,470 ммоль), 3-бром-6-фтор-2-метоксианилина (94 мг, 0,427 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (17,44 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2M (водный) раствор K₃PO₄ (0,641 мл, 1,282 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (52 мг, 0,234 ммоль, выход 54,8%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 223.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,02 [C].



Стадия 4:

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (51,4 мг, 0,246 ммоль) и 6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (52 мг, 0,234

ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли (<5 мин) бис(триметилсилил)амид лития, 1М в THF (0,585 мл, 0,585 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, а затем объединенный органический слой промывали один раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-4-((6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (67 мг, 0,170 ммоль, выход 72,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 395.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,29 [C].

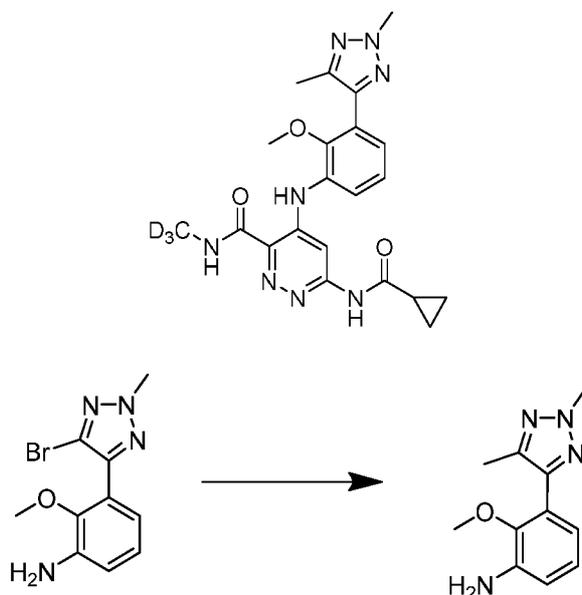


Стадия 5:

Смесь 6-хлор-4-((6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,101 ммоль), Xantphos (11,72 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (43,1 мг, 0,507 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через него азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (132 мг, 0,405 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,28 мг, 10,13 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS, разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (6,6 мг, 0,015 ммоль, выход 14,69%). MS (M+1) *m/z*: 444.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,195 [C]. ¹H ЯМР (500

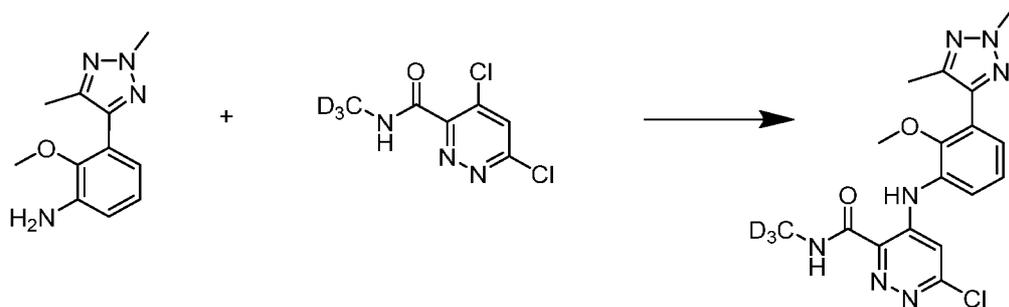
МГц, DMSO-d₆) δ 11.39 - 11.25 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.9, 6.4 Гц, 1H), 7.52 (d, *J*=3.4 Гц, 1H), 7.30 (t, *J*=9.3 Гц, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 0.84 - 0.71 (m, 4H).

Пример 23



Стадия 1:

Смесь 3-(5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (180 мг, 0,636 ммоль), трициклогексилфосфина (19,61 мг, 0,070 ммоль), ацетата палладия(II) (7,14 мг, 0,032 ммоль) и 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (253 мг, 1,780 ммоль) в толуоле (3 мл) продували азотом в течение 1 минуты. Добавляли 2М (водный) раствор К₃Р₄ (1,748 мл, 3,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°С в течение ночи. Анализ LCMS показал расходование SM. Концентрирование и очистка флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, обеспечили получение 3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (124 мг, 0,511 ммоль, выход 80%). MS (M+1) *m/z*: 219.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,91 [С]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6.99 (t, *J*=7.4 Гц, 1H), 6.81 (t, *J*=9.0 Гц, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 3H), 3.93 (br s, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).



Стадия 2:

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (130 мг, 0,620 ммоль) и 3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (123 мг, 0,564 ммоль) в THF (3 мл) по каплям добавляли (<5 мин) с помощью шприца бис(триметилсилил)амид лития (1,578 мл, 1,578 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до завершения по данным LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, а затем объединенный органический слой промывали один раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-4-((3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)-пиридазин-3-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (109 мг, 0,251 ммоль, выход 44,5%). MS (M+1) *m/z*: 391.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,24 [C].

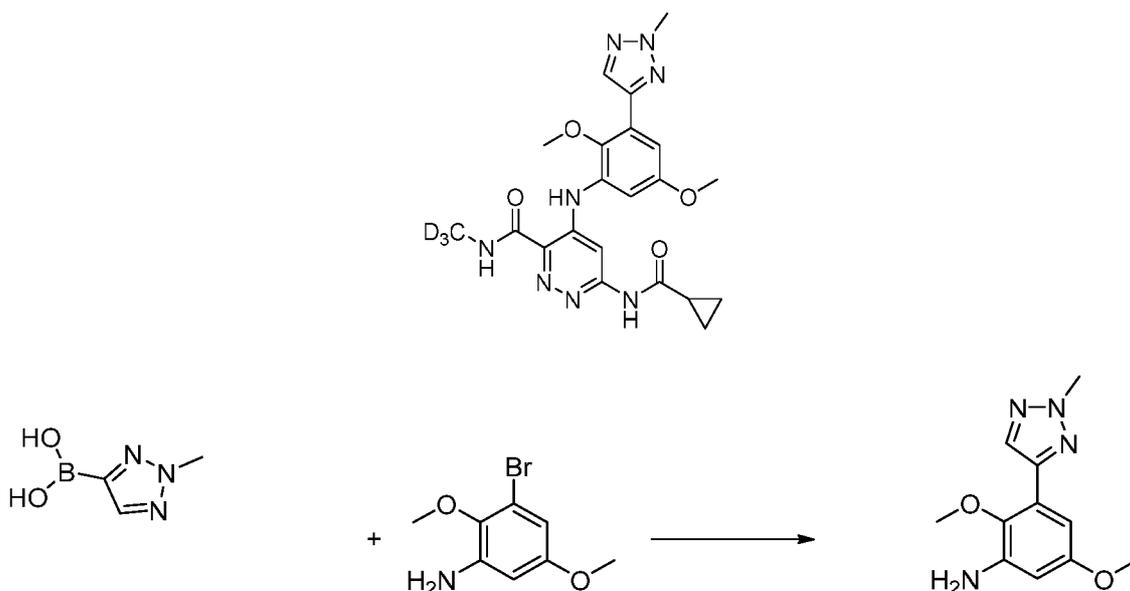


Стадия 3:

Смесь 6-хлор-4-((3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,102 ммоль), Xantphos (11,84 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (43,5 мг, 0,512 ммоль) в диоксане (1,3

мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (133 мг, 0,409 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,37 мг, 10,23 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS, и реакционную смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, затем фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропан-карбоксамидо)-4-((3-(2,5-диметил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (34,9 мг, 0,079 ммоль, выход 78%). MS (M+1) *m/z*: 440.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,17 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 4H).

Пример 24

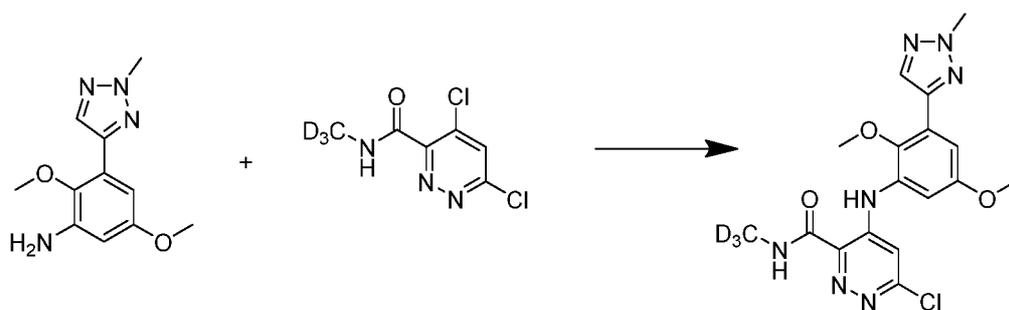


Стадия 1:

Перемешиваемую смесь (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (48,1 мг, 0,379 ммоль), 3-бром-2,5-диметоксианилина (80 мг, 0,345 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (14,08 мг, 0,017 ммоль) в диоксане (2,5 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М (водный) раствор K₃PO₄ (0,517 мл, 1,034 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над сульфатом натрия,

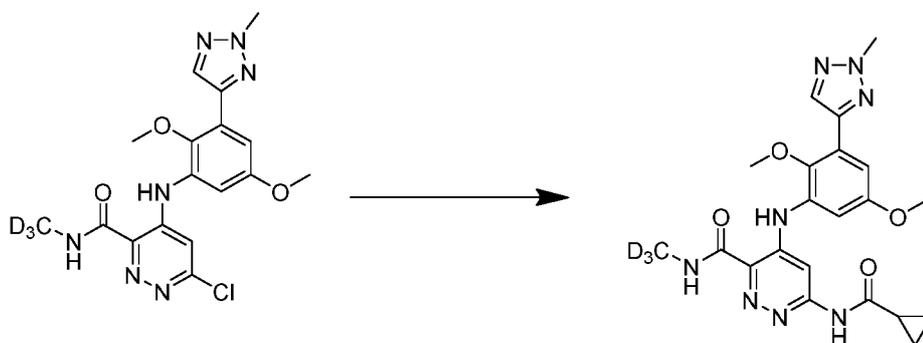
фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (63 мг, 0,269 ммоль, выход 78%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (M+1) m/z : 235.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,99 [C].



Стадия 2:

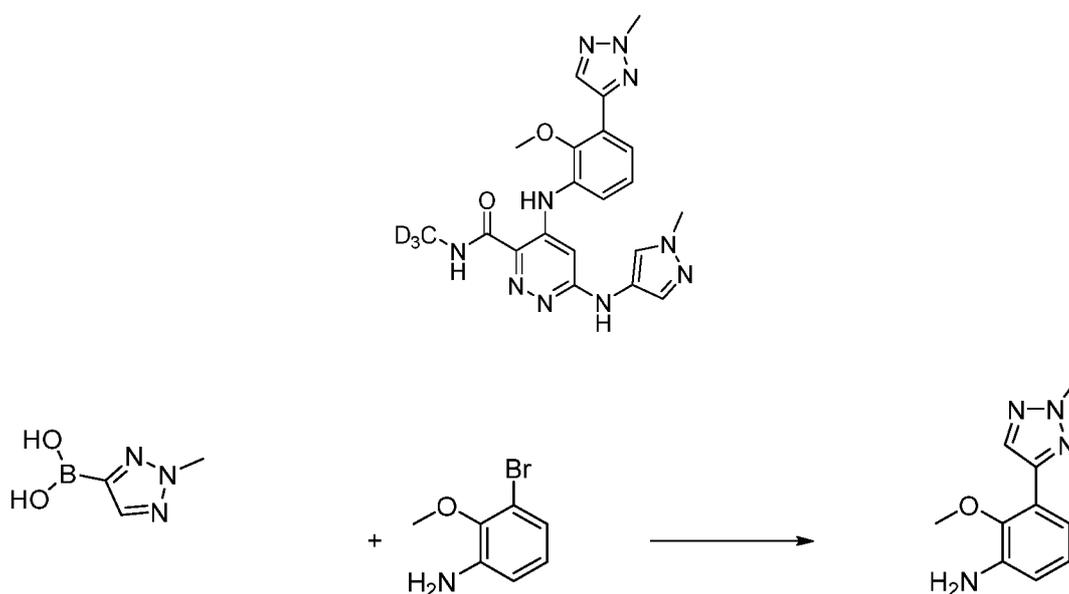
К раствору 2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (63 мг, 0,269 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (59,0 мг, 0,282 ммоль) в THF (1,3 мл) при комнатной температуре медленно добавляли 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (0,807 мл, 0,807 ммоль). Через 15 минут анализ LC-MS показал завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, а затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали один раз рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение 6-хлор-4-((2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)-пиридазин-3-карбоксамид (101 мг, 0,223 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (M+1) m/z : 407.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,296 [C].



Стадия 3:

Смесь 6-хлор-4-((2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,098 ммоль), Xantphos (11,38 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (41,8 мг, 0,492 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (128 мг, 0,393 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,00 мг, 9,83 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS и реакционную смесь разбавляли до 2 мл DMF, затем фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2,5-диметокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (16,1 мг, 0,035 ммоль, выход 35,4%). MS (M+1) *m/z*: 456.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,13 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 7.08 (d, *J*=2.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 0.84 (br s, 4H).

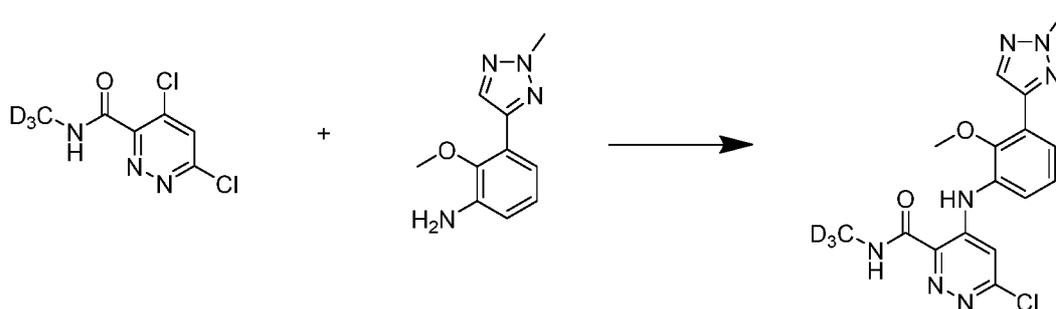
Пример 25



Стадия 1:

Перемешиваемую смесь (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (182 мг, 1,437 ммоль), 3-бром-2-метоксианилина (264 мг, 1,307 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (53,4 мг, 0,065 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М (водный)

раствор K_3PO_4 (1,960 мл, 3,92 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $50^\circ C$ в течение 30 минут. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (211 мг, 1,033 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла. MS (M+1) m/z : 205.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,93 [C].



Стадия 2:

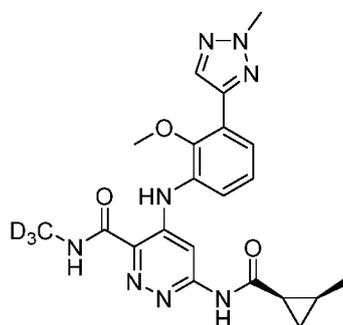
К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (238 мг, 1,136 ммоль) и 2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазола-4-ил)анилина (211 мг, 1,033 ммоль) в THF (7 мл) добавляли по каплям (<5 мин) бис(триметилсилил)амид лития, 1M в THF (2,58 мл, 2,58 ммоль), используя шприц и реакционную смесь перемешивали до завершения по данным LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом и объединенный органический слой промывали один раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Сушка над безводным сульфатом натрия и концентрирование обеспечили получение остатка, который хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (420 мг, 1,003 ммоль, выход 97 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 377.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,33 [C].

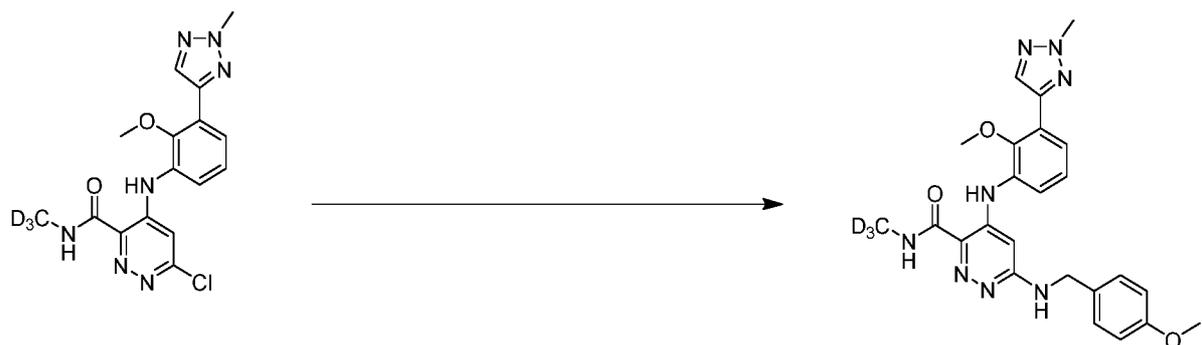


Стадия 3:

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (40 мг, 0,106 ммоль), Хантphos (12,28 мг, 0,021 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амина, HCl (35,4 мг, 0,265 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (138 мг, 0,425 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (9,72 мг, 10,62 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 6 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (7,7 мг, 0,016 ммоль, выход 14,87%). MS (M+1) *m/z*: 438.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,05 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.35 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

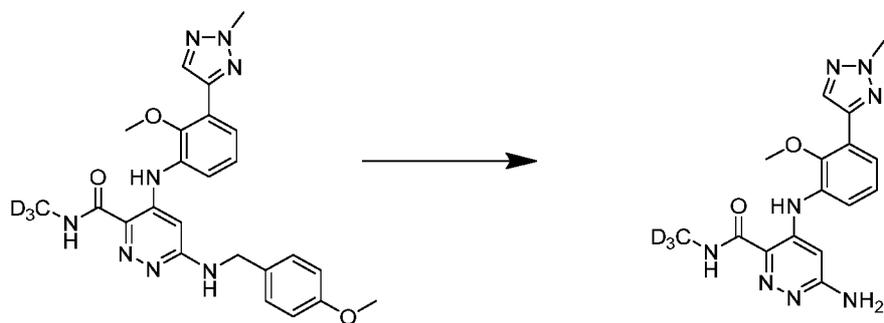
Пример 26





Стадия 1:

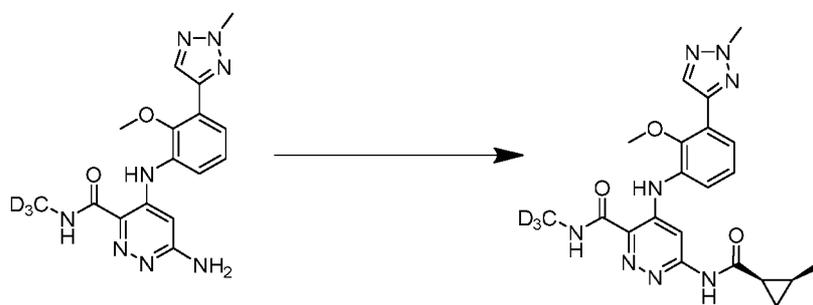
Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (420 мг, 1,115 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (765 мг, 5,57 ммоль) и фторида калия (194 мг, 3,34 ммоль) в NMP (2,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS и разбавляли до 150 мл этилацетатом, промывали один раз водой, два раза 10% водным раствором LiCl и один раз рассолом. После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой фильтровали и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на колонке ISCO, 40 г, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-((4-метоксибензил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (265 мг, 0,555 ммоль, выход 49,8%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 478.4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,10 [C]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10.84 - 10.67 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=6.7, 2.8 Гц, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=8.7 Гц, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.43 (d, *J*=5.6 Гц, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 3H).



Стадия 2:

Смесь 4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-((4-метоксибензил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (265 мг, 0,555 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл) нагревали до 60°C и

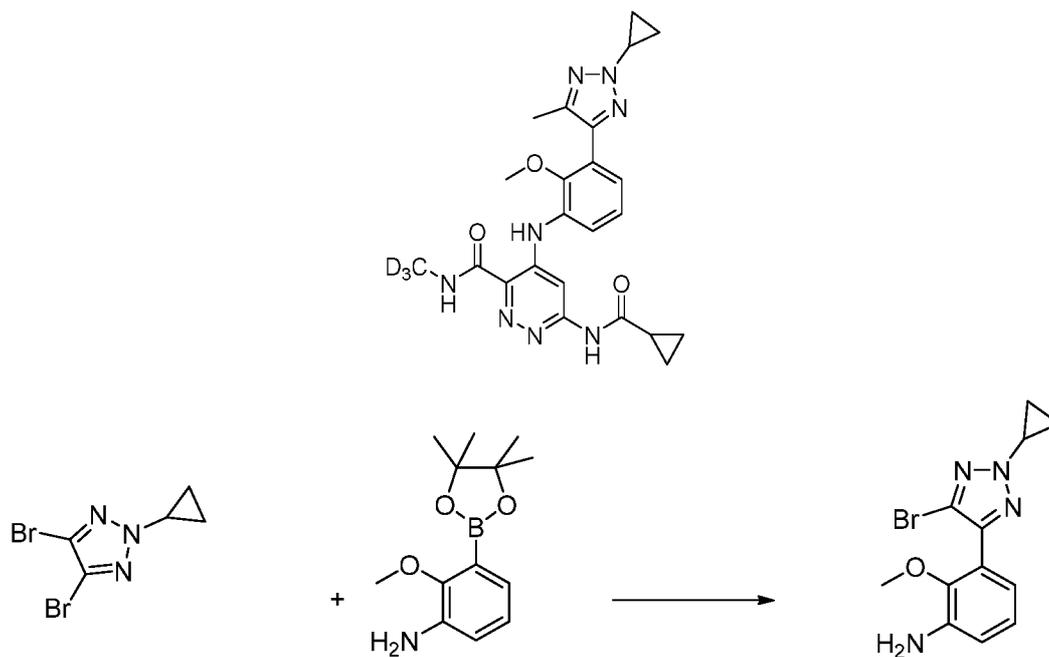
перемешивали в течение 120 минут. Смесь концентрировали до твердого состояния и трижды совместно упаривали из дихлорэтана. Остаток растворяли в 150 мл DCM, раствор переносили в делительную воронку и промывали два раза 1,5М раствором фосфата калия и один раз рассолом. Сушка над безводным сульфатом натрия и концентрирование обеспечили получение 6-амино-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (169 мг, 0,449 ммоль, выход 81%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. MS (M+1) *m/z*: 358.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,92 [C].



Стадия 3:

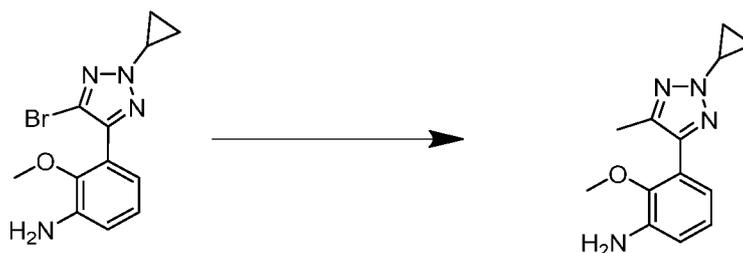
Раствор 6-амино-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (26 мг, 0,073 ммоль), *цис*-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты (9,47 мг, 0,095 ммоль) и 1-пропанфосфонового ангидрида в 50% растворе DMF (139 мг, 0,218 ммоль) и TEA (0,051 мл, 0,364 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи, после чего анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением 4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1R,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)-пиридазин-3-карбоксамид (3,5 мг, 7,96 мкмоль, выход 10,95 %). MS (M+1) *m/z*: 440.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,16[C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.49 (d, *J*=7.0 Гц, 1H), 7.31 (t, *J*=8.1 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=6.4 Гц, 3H), 0.99 (td, *J*=8.0, 3.8 Гц, 1H), 0.81 - 0.76 (m, 1H).

Пример 27



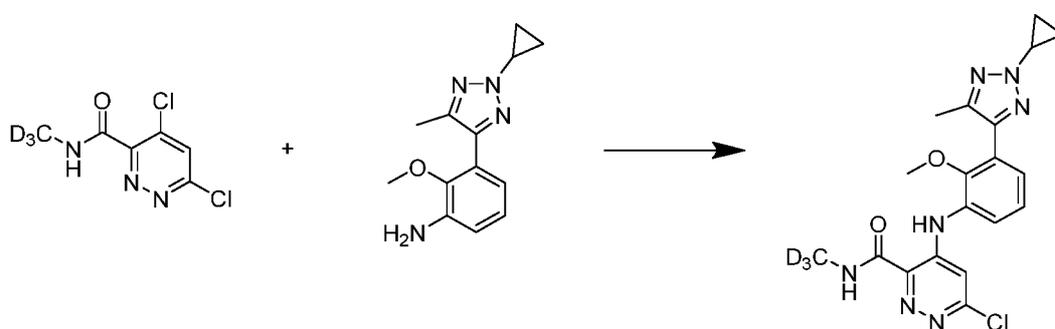
Стадия 1:

Перемешиваемую смесь 4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола, промежуточного соединения 8, стадия 1 (545 мг, 2,043 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (509 мг, 2,043 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (83 мг, 0,102 ммоль) в диоксане (12 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2M (водный) раствор K₃PO₄ (3,06 мл, 6,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 120 минут. Через 2 ч анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 3-(5-бром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина в виде желтого масла. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+1) *m/z*: 309.0 / 311.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,19 [C]



Стадия 2:

Смесь 3-(5-бром-2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (126 мг, 0,408 ммоль), трициклогексилфосфана (12,57 мг, 0,045 ммоль), ацетата палладия(II) (4,57 мг, 0,020 ммоль) и 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (162 мг, 1,141 ммоль) в толуоле (3 мл) продували азотом в течение 1 минуты. Добавляли 2М (водный) раствор K_3PO_4 (1,121 мл, 2,242 ммоль), реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 36 ч. Органический слой концентрировали на целите и хроматографировали на колонке ISCO, 12 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 3-(2-циклопропил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (51 мг, 0,209 ммоль, выход 51,2%, 2 стадии). MS (M+1) m/z : 245.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,01 [C]



Стадия 3:

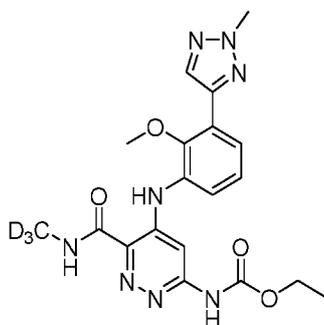
К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (48,0 мг, 0,230 ммоль) и 3-(2-циклопропил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилина (51 мг, 0,209 ммоль) в THF (2,3 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,626 мл, 0,626 ммоль) (<5 мин) с использованием шприца и реакционную смесь перемешивали до завершения по данным LCMS (~15 мин). Насыщенный (водный) раствор хлорида аммония добавляли для гашения остаточного основания. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, а затем объединенный органический слой промывали один раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. После сушки над безводным сульфатом натрия и концентрирования остаток хроматографировали на колонке ISCO, 12 г, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-хлор-4-((3-(2-циклопропил-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (27 мг, 0,065 ммоль, выход 31,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 417.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,510 [C]

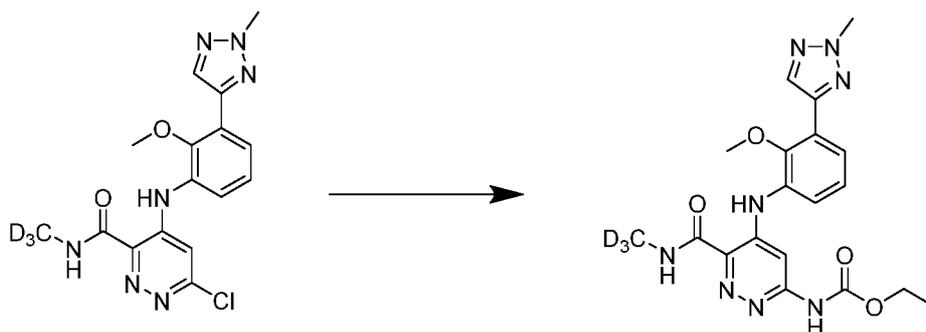


Стадия 4:

Смесь 6-хлор-4-((3-(2-циклопропил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (27 мг, 0,065 ммоль), Хантphos (7,49 мг, 0,013 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (27,6 мг, 0,324 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через смесь N₂ в течение 5 минут. Добавляли карбонат цезия (84 мг, 0,259 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (5,93 мг, 6,48 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS. Смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(2-циклопропил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (6,7 мг, 0,014 ммоль, выход 22,22 %). MS (M+1) *m/z*: 466.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,19 [C] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.82 (br d, *J*=5.5 Гц, 4H).

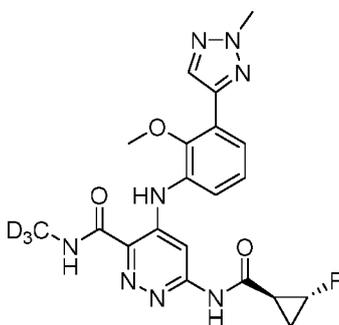
Пример 28





Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (44 мг, 0,117 ммоль), Хантphos (13,51 мг, 0,023 ммоль) и этилкарбамата (52,0 мг, 0,584 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (152 мг, 0,467 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (10,69 мг, 0,012 ммоль), сосуд герметично закрывали и реакцию перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS. Смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, затем фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение этил (5-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-3-ил)карбамата (9,2 мг, 0,021 ммоль, выход 18,35%). MS (M+1) *m/z*: 430.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,11 [C] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.31 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.13 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.22 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

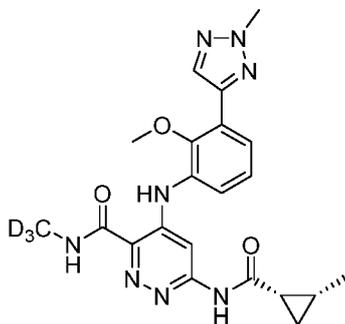
Пример 29





К раствору 6-амино-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (20 мг, 0,056 ммоль) и 1-пропанфосфонового ангидрида в 50% растворе DMF (107 мг, 0,168 ммоль) в DMF (1 мл) и TEA (0,039 мл, 0,280 ммоль) добавляли (1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоновую кислоту (11,65 мг, 0,112 ммоль) и затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч, после чего анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл с помощью DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование обеспечило получение 6-((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (7,7 мг, 0,017 ммоль, выход 29,6%). MS (M+1) *m/z*: 444.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,22 [C] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.48 (br s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.29 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.25 (dq, *J*=13.3, 6.4 Гц, 1H).

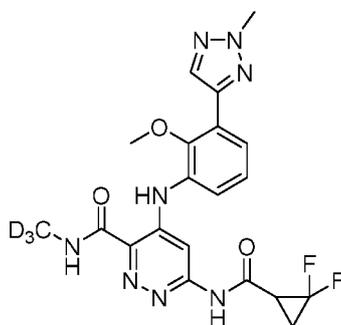
Пример 30

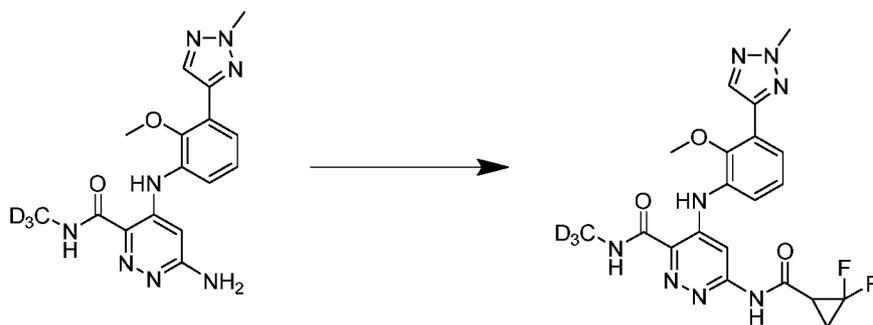




К раствору 6-амино-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (30 мг, 0,084 ммоль) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты, 50% раствор в DMF (160 мг, 0,252 ммоль) в DMF (1 мл) и ТЕА (0,059 мл, 0,420 ммоль) добавляли (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (21,01 мг, 0,210 ммоль), и затем полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, после чего анализ LC-MS показал завершение реакции. Разбавляли до 2 мл с помощью DMF, затем фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (12,8 мг, 0,029 ммоль, выход 34,7%). MS (M+1) *m/z*: 440.4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,20 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.31 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=6.1 Гц, 3H), 0.99 (td, *J*=7.8, 3.7 Гц, 1H), 0.78 (br d, *J*=5.5 Гц, 1H).

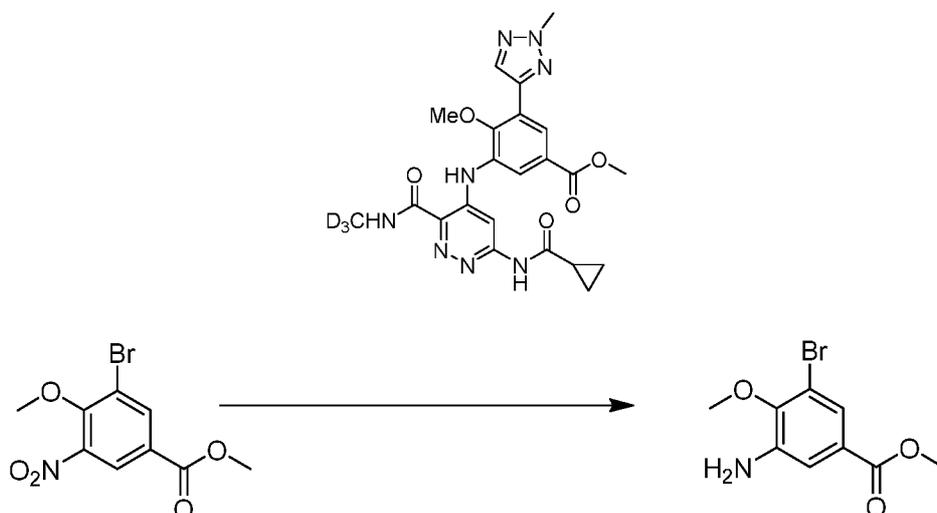
Пример 31





К раствору 6-амино-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (30 мг, 0,084 ммоль) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты, 50% раствор в DMF (160 мг, 0,252 ммоль) в DMF (1 мл) и TEA (0,059 мл, 0,420 ммоль) добавляли 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновую кислоту (15,37 мг, 0,126 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, после чего анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (10,3 мг, 0,022 ммоль, выход 26,3%). MS (M+1) *m/z*: 462.4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,28 [C] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.48 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H).

Пример 32



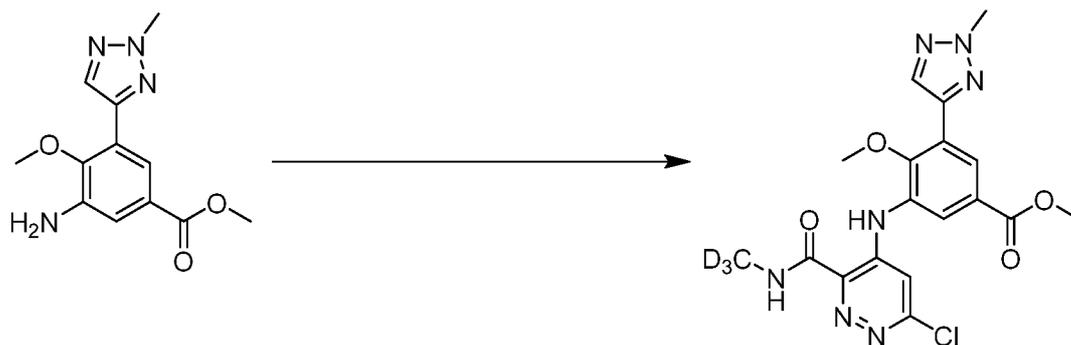
Стадия 1: 3-Амино-5-бром-4-метоксибензоат

Смесь метил 3-бром-4-метокси-5-нитробензоата (1000 мг, 3,45 ммоль) и хлорида олова(II) дигидрата (3112 мг, 13,79 ммоль) в 35 мл EtOAc кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 35 мл EtOAc и переносили в делительную воронку, после чего промывали 2,5N NaOH (3 x 50 мл), водой (50 мл) и рассолом (25 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой концентрировали с получением метил 3-амино-5-бром-4-метоксибензоата (823 мг, 3,16 ммоль, выход 92%) в виде не совсем белого масла. MS (M+1) *m/z*: 260.4/262.4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,96 [E]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.24 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).



Стадия 2: Метил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат

Перемешиваемую смесь (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (73,2 мг, 0,577 ммоль), метил 3-амино-5-бром-4-метоксибензоата (100 мг, 0,384 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (15,70 мг, 0,019 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Быстро добавляли 2M (водный) раствор K₃PO₄ (0,577 мл, 1,153 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и рассолом (20 мл). После сушки над безводным раствором сульфата натрия органический слой концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 12 г, элюируя градиентом 0-70% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением метил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (66 мг, 0,252 ммоль, выход 65,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 263.5 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,82 [E].



Стадия 3: Метил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3- триазол-4-ил)бензоат

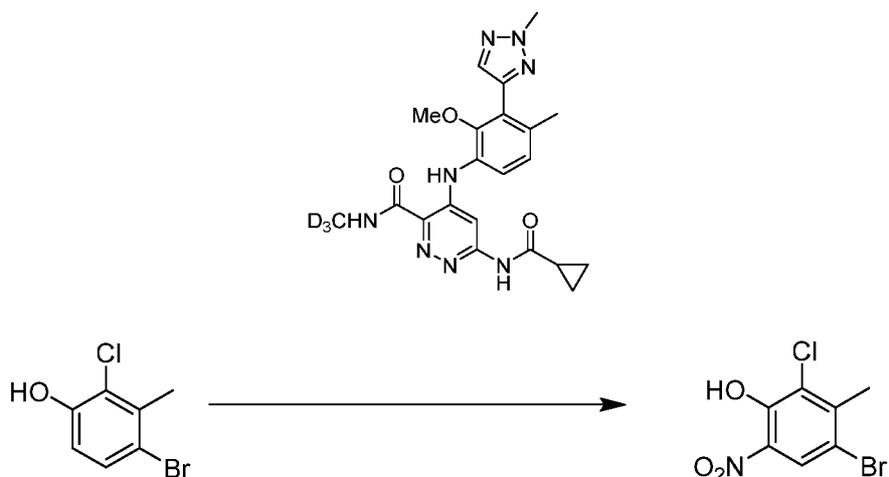
К раствору метил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (66 мг, 0,252 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (52,6 мг, 0,252 ммоль) в THF (1,5 мл) при комнатной температуре по каплям в течение 10 минут добавляли LiHMDS, 1М в THF (0,755 мл, 0,755 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. После гашения 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония органические вещества удаляли. Добавляли дополнительное количество воды (~5 мл), и суспензии отстаивали в течение 30 минут. Фильтрация, промывка осадка на фильтре водой и этиловым эфиром и сушка обеспечили получение метил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (95 мг, 0,218 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (M+1) *m/z*: 435.6 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,98 [E].

Пример 32:

Смесь метил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (95 мг, 0,218 ммоль), циклопропанкарбоксамиды (93 мг, 1,092 ммоль), аддукта Pd₂(dba)₃-хлороформ (22,57 мг, 0,022 ммоль), Xantphos (25,3 мг, 0,044 ммоль) и Cs₂CO₃ (285 мг, 0,874 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали путем барботирования через смесь N₂ в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток суспендировали в воде. Значение pH довели до ~2 с помощью 1N HCl. Суспензию фильтровали и промывали водой, а затем этиловым эфиром. В результате сушки образовался остаток массой 101 мг, из которых 20 мг растворяли в DMSO и очищали препаративной LC/MS с

использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-61% В в течение 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций осуществляли по сигналам MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифужным испарением с получением метил 3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (6,2 мг, выход 28,1%). MS (M+1) *m/z*: 484.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,56 [П]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.33 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 4.25 (br s, 3H), 3.86 (br s, 3H), 3.73 (br s, 3H), 2.06 (br d, *J*=1.2 Гц, 1H), 0.90 - 0.71 (m, 4H).

Пример 33



Стадия 1: 4-бром-2-хлор-3-метил-6-нитрофенол

Все работы проводились за взрывозащитным экраном: К раствору 4-бром-2-хлор-3-метилфенола (500 мг, 2,258 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл) на ледяной бане по каплям в течение 5 минут добавляли азотную кислоту, 70% (0,216 мл, 3,39 ммоль) в 1,5 мл AcOH (приготовлено на ледяной бане). После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50) мл и 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия (50 мл). Основной слой подкисляли до pH<1 с помощью 1N HCl и экстрагировали EtOAc (150 мл). Этот органический слой промывали рассолом (50 мл). Объединенные

органические фазы сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением 4-бром-2-хлор-3-метил-6-нитрофенола (602 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 11.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).



Стадия 2: 1-бром-3-хлор-4-метокси-2-метил-5-нитробензол

Смесь 4-бром-2-хлор-3-метил-6-нитрофенола (597 мг, 2,240 ммоль), карбоната калия (1548 мг, 11,20 ммоль) и MeI (0,700 мл, 11,20 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре перемешивали в течение приблизительно 60 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали 10% раствором LiCl (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 24 г, элюируя градиентом 0-40% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 1-бром-3-хлор-4-метокси-2-метил-5-нитробензола (510 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.00 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).



Стадия 3: 5-бром-3-хлор-2-метокси-4-метиланилин

К смеси 1-бром-3-хлор-4-метокси-2-метил-5-нитробензола (405 мг, 1,444 ммоль) и хлорида аммония (772 мг, 14,44 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (1,5 мл) при комнатной температуре порциями в течение 10 минут добавляли цинк (944 мг, 14,44 ммоль). Полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-бром-3-хлор-2-метокси-4-метиланилина (354 мг,

выход 98%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6.90 (s, 1H), 3.81 (s, 5H), 2.39 (s, 3H).



Стадия 4: 3-хлор-2-метокси-4-метиланилин

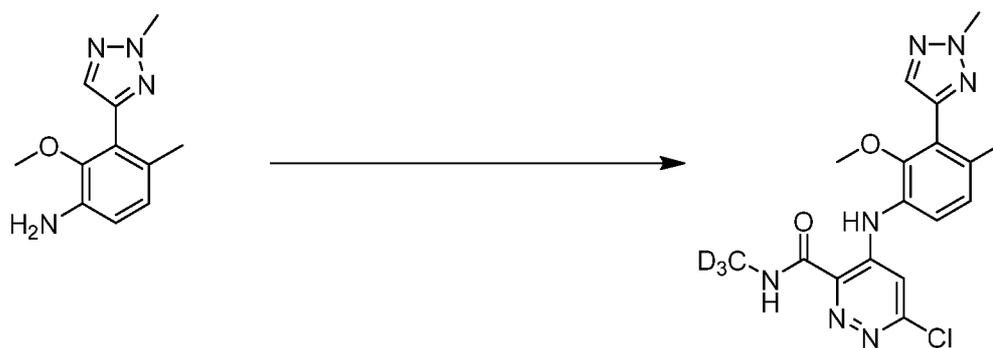
К раствору 5-бром-3-хлор-2-метокси-4-метиланилина (283 мг, 1,130 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям в течение 5 минут n-BuLi, 2,5 М (0,994 мл, 2,485 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Добавляли дополнительную аликвоту 2,5 М n-BuLi (0,994 мл, 2,485 ммоль) и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до получения сложной смеси. Остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 12 г, элюируя градиентом 0-50% EtOAc/гексан. Самые чистые фракции концентрировали с получением 3-хлор-2-метокси-4-метиланилина (45 мг, 0,262 ммоль, выход 23,21%) в виде желтого масла. Материал содержит большое количество примесей и его используют как таковой. MS (M+1) m/z : 172.0 (174.0 паттерн хлора) (M+H) $^+$. Время удерживания LC 0,76 [E].



Стадия 5: 2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин

Дегазированную смесь 3-хлор-2-метокси-4-метиланилина (45 мг, 0,262 ммоль), (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (66,6 мг, 0,524 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (12,44 мг, 0,026 ммоль) и трехосновного фосфата калия, 2 М (0,393 мл, 0,787 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 90 минут. Затем реакционную смесь охлаждали и добавляли еще 1/2 аликвоты бороновой кислоты, катализатора и основания, и реакционную смесь дегазировали, нагревали до

100°C и выдерживали при этой температуре в течение дополнительных 30 минут. После охлаждения реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 4 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (14 мг, 0,064 ммоль, выход 24,46 %) в виде желтого масла (с примесями). MS (M+1) *m/z*: 219.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,61 [E].



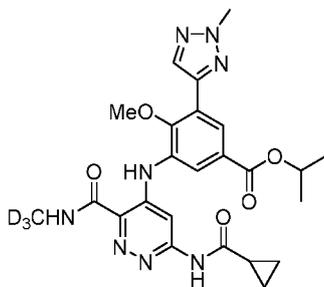
Стадия 6: 6-Хлор-4-((2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил- d₃)пиридазин-3-карбоксамид

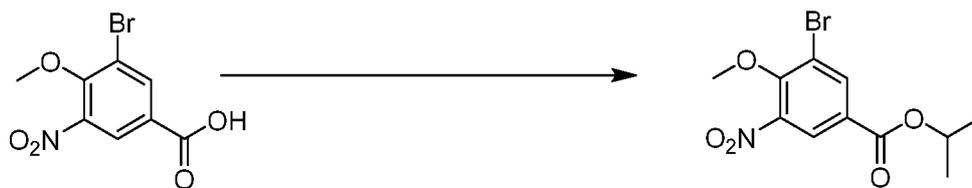
К раствору 2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (14 мг, 0,064 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (20,11 мг, 0,096 ммоль) в THF (0,75 мл) при комнатной температуре по каплям в течение 10 минут добавляли LiHMDS, 1М в THF (0,289 мл, 0,289 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. После гашения 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 4 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 6-хлор-4-((2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)-пиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0,051 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 391.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,00 [E].

Пример 33: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0,051 ммоль), циклопропанкарбоксамид (8,71 мг, 0,102 ммоль), Pd₂(dba)₃, аддукта с хлороформом (5,29 мг, 5,12 мкмоль), Xantphos (5,92 мг, 10,23 мкмоль) и Cs₂CO₃ (66,7 мг, 0,205 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали путем барботирования N₂ через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли DMF. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Xbridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 13% В, 13-53% В в течение 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций осуществляли по сигналам MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифужным упариванием с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (8,4 мг, 37,4%). MS (M+1) *m/z*: 440.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,48 [I]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.16 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 4H).

Пример 34





Стадия 1: Изопропил 3-бром-4-метокси-5-нитробензоат

К раствору 3-бром-4-метокси-5-нитробензойной кислоты (236 мг, 0,855 ммоль), 2-пропанола (0,198 мл, 2,56 ммоль) и трифенилфосфина (336 мг, 1,282 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (0,249 мл, 1,282 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 24 г, элюируя градиентом 0-40% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением изопропил 3-бром-4-метокси-5-нитробензоата (272 мг, 0,855 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. По данным ЯМР продукт содержит некоторое количество восстановленного DIAD. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.43 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.37 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 5.25 (m, *J*=10.3, 6.3 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.38 (d, *J*=6.2 Гц, 6H).



Стадия 2: Изопропил 3-амино-5-бром-4-метоксибензоат

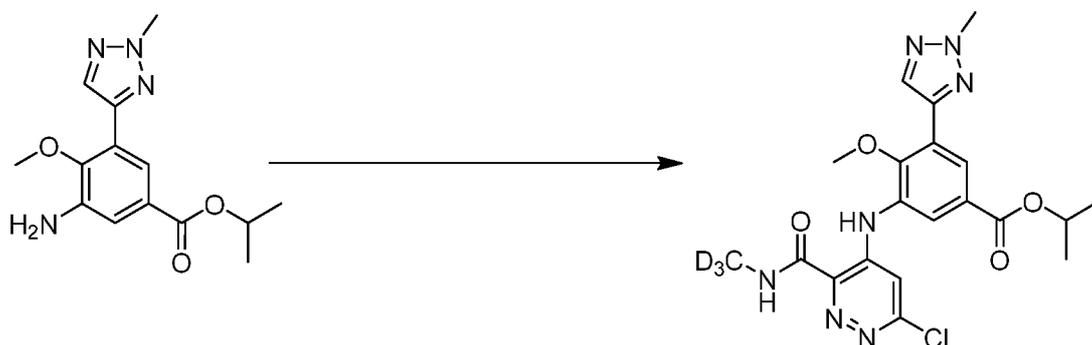
Смесь изопропил 3-бром-4-метокси-5-нитробензоата (272 мг, 0,855 ммоль) и хлорида олова(II) дигидрата (772 мг, 3,42 ммоль) в этилацетате (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 25 мл EtOAc и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали 2,5N NaOH (3 x 30 мл), водой (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 12 г, элюируя градиентом 0-70% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением изопропил 3-амино-5-бром-4-метоксибензоата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.59 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.35

(d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.20 (dt, $J=12.5, 6.2$ Гц, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.2$ Гц, 6H).



Стадия 3: Изопропил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат

Перемешиваемую смесь (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (94 мг, 0,743 ммоль), изопропил 3-амино-5-бром-4-метоксибензоата (153 мг, 0,531 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (21,68 мг, 0,027 ммоль) и 2М K_3PO_4 (водн.) (0,796 мл, 1,593 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования через смесь азота в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и рассолом (20 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 24 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc /гексан. Чистые фракции концентрировали с получением изопропил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (57 мг, 0,196 ммоль, выход 37,0%) в виде коричневого твердого вещества. MS ($\text{M}+1$) m/z : 291.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Время удерживания LC 0,84 [E].



Стадия 4: Изопропил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3- триазол-4-ил)бензоат

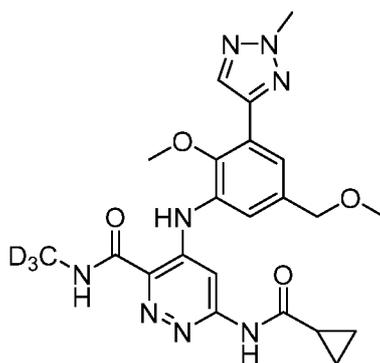
К раствору изопропил 3-амино-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (57 мг, 0,196 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиды (65,7 мг, 0,314 ммоль) в THF (2 мл) при комнатной температуре по каплям в течение 10

минут добавляли LiHMDS, 1M в THF (0,785 мл, 0,785 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. После гашения с помощью 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 12 г, элюируя градиентом 0-70% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением изопропил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (71 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 463.1 (465.1 паттерн хлора) (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,97 [E].

Пример 34: 3-((6-(Циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат

Смесь изопропил 3-((6-хлор-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (40 мг, 0,086 ммоль), циклопропанкарбоксамид (36,8 мг, 0,432 ммоль), Pd₂(dba)₃, аддукта с хлороформом (8,93 мг, 8,64 мкмоль), Xantphos (10,00 мг, 0,017 ммоль) и Cs₂CO₃ (113 мг, 0,346 ммоль) в диоксане (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Чистые фракции концентрировали с получением изопропил 3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоата (17,5 мг, 39,6%). MS (M+1) *m/z*: 512.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,83 [I]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 5.15 (quin, *J*=6.2 Гц, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=6.2 Гц, 6H), 0.89 - 0.74 (m, 4H).

Пример 35



Стадия 1: (3-Бром-4-метокси-5-нитрофенил)метанол

К раствору метил 3-бром-4-метокси-5-нитробензоата (1000 мг, 3,45 ммоль) в диоксане (18 мл) и воде (7,5 мл) при комнатной температуре порциями в течение 10 минут добавляли борогидрид натрия (913 мг 24,13 ммоль), и полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 1N HCl, чтобы свести к минимуму выделение газа. Когда выделение газа прекращалось, смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 24 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением (3-бром-4-метокси-5-нитрофенил)метанола (406 мг, 1,549 ммоль, выход 44,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 4.72 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.90 (t, J=5.8 Гц, 1H).



Стадия 2: 1-Бром-2-метокси-5-(метоксиметил)-3-нитробензол

К раствору (3-бром-4-метокси-5-нитрофенил)метанола (200 мг, 0,763 ммоль) в THF при 0°C порциями в течение 5 мин добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (61,0 мг, 1,526 ммоль). Реакционная смесь становилась темно-коричневой. После

перемешивания в течение 30 минут добавляли MeI (0,095 мл, 1,526 ммоль) и продолжали перемешивание при нагревании до комнатной температуры и выдерживании при этой температуре в течение 90 минут. Затем реакцию гасили водой и распределяли между водой (40 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 24 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 1-бром-2-метокси-5-(метоксиметил)-3-нитробензола (83 мг, выход 39,4%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.77 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).



Стадия 3: 3-Бром-2-метокси-5-(метоксиметил)анилин

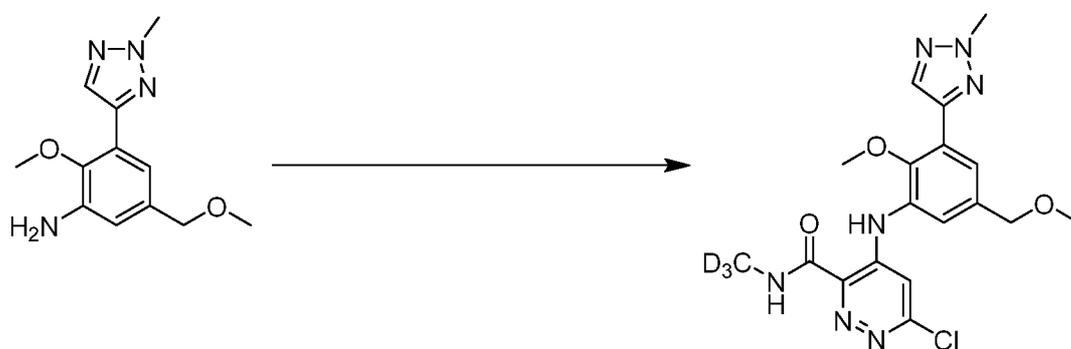
Смесь 1-бром-2-метокси-5-(метоксиметил)-3-нитробензола (82 мг, 0,297 ммоль) и хлорида олова(II) дигидрата (268 мг, 1,188 ммоль) в этилацетате (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 20 мл EtOAc и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали 2,5 М NaOH (2 x 25 мл), водой (25 мл) и рассолом (25 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 4 г, элюируя градиентом 0-70% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 3-бром-2-метокси-5-(метоксиметил)анилина (36 мг, выход 49,3%) в виде светло-желтого масла. MS (M+1) m/z : 245.9/247.9 (M+H) $^+$. Время удерживания LC 0,83 [E].



Стадия 4: 2-Метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин

Перемешиваемую смесь (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (36,1 мг, 0,284 ммоль), 3-бром-2-метокси-5-(метоксиметил)анилина (35 мг, 0,142

ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,81 мг, 7,11 мкмоль) и 2М К₃РO₄ (водн.) (0,213 мл, 0,427 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 0,75 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и рассолом (20 мл). После сушки над безводным раствором сульфата натрия органический слой концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 4 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (22 мг, выход 62,3%) в виде желтого масла. MS (M+1) *m/z*: 249.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,69 [E].



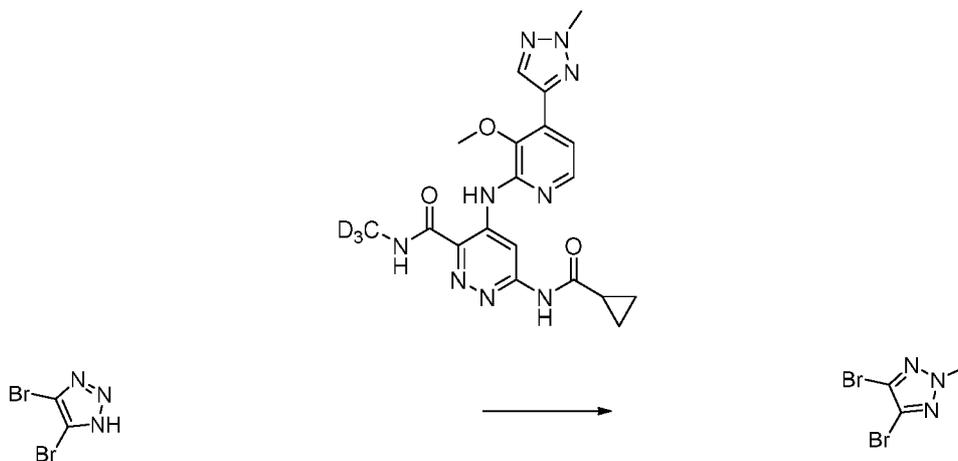
Стадия 5: 6-Хлор-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

К раствору 2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (22 мг, 0,089 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (37,0 мг, 0,177 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре по каплям в течение 10 минут добавляли LiHMDS, 1М в THF (0,354 мл, 0,354 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. После гашения с помощью 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 4 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции концентрировали с получением 6-хлор-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,059 ммоль, выход 67,0%) в виде белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 421.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,89 [E].

Пример 35: 6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,059 ммоль), циклопропанкарбоксамид (25,3 мг, 0,297 ммоль), аддукта Pd₂(dba)₃-хлороформ (6,14 мг, 5,94 мкмоль), Xantphos (6,87 мг, 0,012 ммоль) и Cs₂CO₃ (77 мг, 0,238 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали путем барботирования N₂ через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Очищенный продукт концентрировали с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (16,3 мг; 57,7%). MS (M+1) *m/z*: 470.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,46 [I]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=9.0 Гц, 2H), 7.67 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.39 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 0.87 - 0.73 (m, 4H).

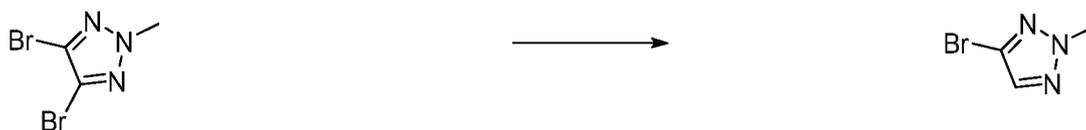
Пример 36



Стадия 1: (см. также промежуточное соединение 19)

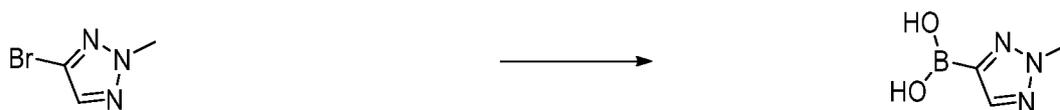
К раствору 4,5-дибром-1Н-1,2,3-триазола (3,5 г, 15,43 ммоль) в DMF (40 мл) при -10°C (на ледяной бане) добавляли карбонат калия (4,69 г, 33,9 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут по каплям добавляли йодметан (1,929 мл, 30,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, при этом нагревая до комнатной температуры, после чего ее гасили 10 мл воды. После экстракции смеси EtOAc (2 x 50 мл) объединенный органический слой промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. После сушки над безводным сульфатом натрия

органический слой фильтровали и концентрировали до остатка, который загружали в колонку с силикагелем (40 г) для очистки флэш-хроматографией, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (2,17 г, выход 58,4%) в виде белого кристаллического твердого вещества. Время удерживания LC 1,24 [С] [желаемый дибром продукт не ионизируется].



Стадия 2: (см. также промежуточное соединение 19)

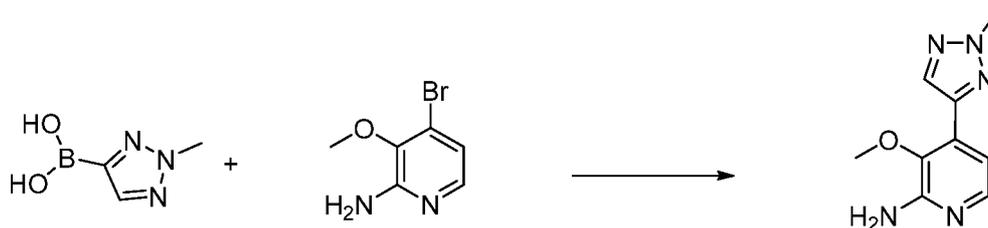
К раствору 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (2,55 г, 10,59 ммоль) в эфире (18 мл), охлажденному до -20°C , медленно добавляли изопропилмагния хлорид, 2М в THF (17,47 мл, 34,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -20°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение 2 часов. После гашения насыщенным раствором хлорида аммония смесь экстрагировали эфиром (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (1x). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,13 г, выход 65,9%) в виде желтого масла. MS (M+1) *m/z*: 188.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,87 [С].



Стадия 3: (см. также промежуточное соединение 19)

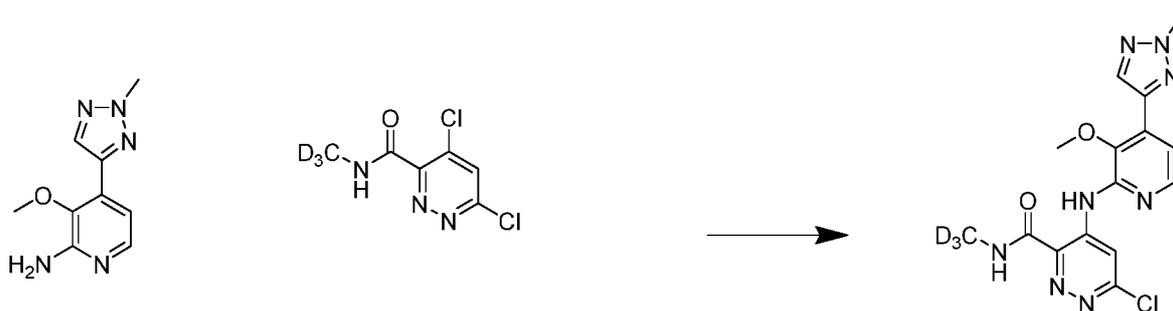
К раствору 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (1,59 г, 9,82 ммоль) в THF (20 мл), охлажденному до 10°C , медленно добавляли комплекс изопропилмагния хлорид-хлорид лития, 1,3 в THF (15,10 мл, 19,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч на холоду, а затем охлаждали до -20°C . Добавляли триметилборат (3,29 мл, 29,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. После гашения 1N HCl смесь экстрагировали этилацетатом (1x). Органический слой промывали рассолом (1 раз), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с

получением (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (899 мг, выход 72,2%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC 0,95 [С]. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.31 (br s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.16 (s, 3H).



Стадия 4:

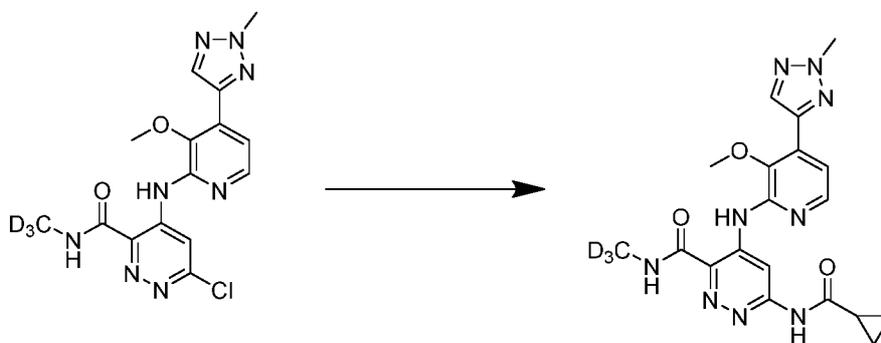
Перемешиваемую смесь (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (100 мг, 0,788 ммоль), 4-бром-3-метоксипиридин-2-амин (80 мг, 0,394 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-дихлорметан (16,09 мг, 0,020 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М К₃РO₄ (водн.) (0,591 мл, 1,182 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 30 минут. Реакционная смесь почти сразу потемнела. Анализ LC-MS показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Затем этот раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (45 мг, выход 54,5%) в виде желтого масла. MS (M+1) *m/z*: 206.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,60 [С].



Стадия 5:

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (48,1 мг, 0,230 ммоль) и 3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазола-4-ил)пиридин-2-амин (45 мг, 0,219 ммоль) (повторно очищенный) в THF (2 мл) добавляли по каплям (<5 мин) бис(триметилсилил)амид лития (0,548 мл, 0,548 ммоль) с помощью шприца и реакцию перемешивали до завершения по данным LCMS. Добавляли насыщенный (водный)

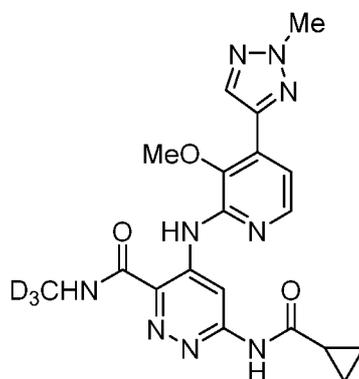
раствор хлорида аммония для гашения остаточного количества основания, после чего из раствора осаждалось твердое вещество, которое отфильтровывали. Твердое вещество представляло собой желаемый продукт. Реакционный раствор распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали один раз этилацетатом, а затем объединенный органический слой промывали один раз насыщенным (водным) раствором хлорида аммония и один раз рассолом. Органический слой затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В остатке не было обнаружено желаемого продукта. Продуктом было только отфильтрованное и высушенное твердое вещество. Сушка твердого вещества обеспечила получение 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (37 мг, выход 44,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 378.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,445 [C].



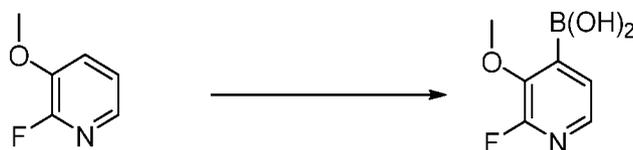
Стадия 6:

Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (37 мг, 0,098 ммоль), Xantphos (11,33 мг, 0,020 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (41,7 мг, 0,490 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали путем барботирования через него азота в течение 5 минут. Добавляли карбонат цезия (128 мг, 0,392 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (8,97 мг, 9,79 мкмоль), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS. Реакционную смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (11,5 мг, выход 27,3%). MS (M+1) *m/z*: 427.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,16 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.47 (d, *J*=5.5 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 4H).

Альтернативный синтез соединения по примеру 36: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

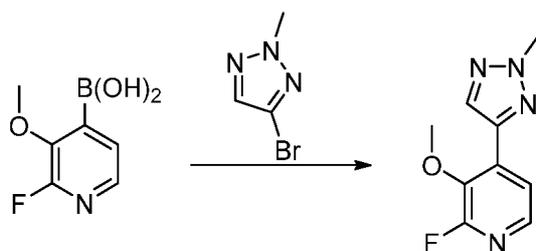


Пример 36



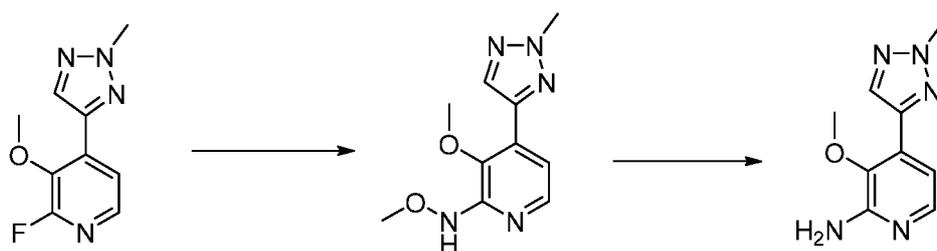
Стадия 1: 2-Фтор-3-метоксипиридин-4-ил)бороновая кислота:

К раствору 2-фтор-3-метоксипиридина (0,5 г, 3,93 ммоль) в THF при -78°C добавляли TMEDA (1,25 мл, 8,26 ммоль) и *n*-BuLi (1,88 мл, 4,72 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, при этом нагревая от -78°C до -55°C , после чего реакцию смесь повторно охлаждали до -78°C и добавляли триизопропилборат (1,370 мл, 5,90 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, при этом нагревая от -78°C до -55°C , после чего ее гасили водой (2 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли дополнительное количество воды (20 мл). Полученную смесь промывали эфиром (20 мл) и отделенный водный слой подкисляли до pH с помощью AcOH. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 2-фтор-3-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (650 мг; выход 97%). MS (M+1) *m/z*: 172.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,66 мин [H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.93 (dd, *J*=4.7, 1.7 Гц, 1H), 7.55 (dd, *J*=4.7, 1.4 Гц, 1H), 6.25 - 5.41 (m, 2H), 4.09 (d, *J*=3.3 Гц, 3H).



Стадия 2: 2-Фтор-3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин:

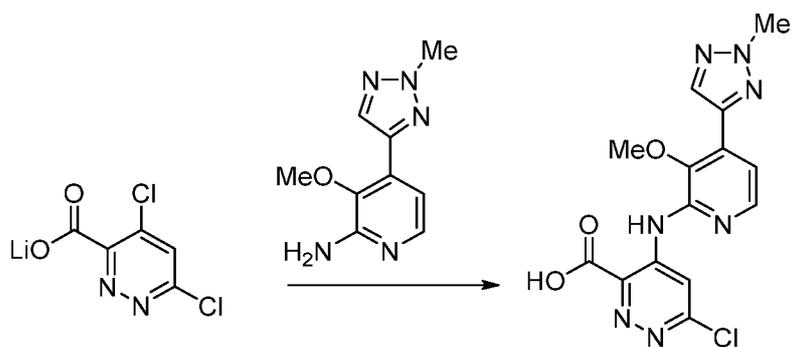
Перемешиваемую смесь 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (промежуточное соединение 19 и показанное в первом способе) (281 мг, 1,738 ммоль), (2-фтор-3-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (270 мг, 1,580 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64,5 мг, 0,079 ммоль) в диоксане (6,9 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М (водный) раствор K₃PO₄ (2,4 мл, 4,74 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционная смесь почти сразу потемнела. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали EtOAc (2 раза), и объединенный органический слой промывали 20 мл рассола, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали на колонке Isco (24 г, AcOEt/гексан = 0-50%, время градиента = 15 минут, скорость потока = 35 мл/мин). Концентрирование чистых фракций и сушка обеспечили получение 2-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (245 мг; выход 74,5%). MS (M+1) *m/z*: 209.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,81 мин [H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (dd, *J*=5.2, 1.5 Гц, 1H), 7.75 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.02 (d, *J*=2.6 Гц, 3H).



Стадия 3: 3-Метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин:

Перемешиваемую смесь 2-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (50 мг, 0,240 ммоль), *O*-метилгидроксиламина, HCl (80 мг 0,961 ммоль) в *n*-BuOH (1044 мкл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. После охлаждения твердое вещество, которое представляло собой MeONH₂, HCl, отфильтровывали и промывали EtOAc (2 x 1 мл). Фильтрат и промывные воды объединяли и экстрагировали 1N HCl (2 x 2 мл), кислый слой промывали EtOAc (2 x 1

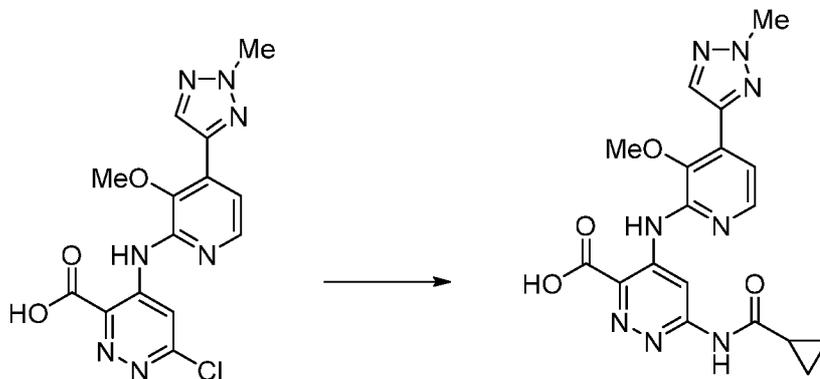
мл) и подщелачивали Na_2CO_3 . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 3 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до остатка, который использовали как таковой. К смеси остатка в этаноле (1,5 мл) и AcOH (0,2 мл) добавляли цинк (62,8 мг, 0,961 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции, и смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением остатка, который поглощали EtOAc (10 мл) и промывали полунасыщенным NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (5 мл). Сушка над безводным сульфатом натрия и концентрирование обеспечили получение 3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (45 мг; выход 80%). MS (M+1) m/z : 206.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,69 мин [H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.74 (br s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).



Стадия 4: 6-Хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновая кислота:

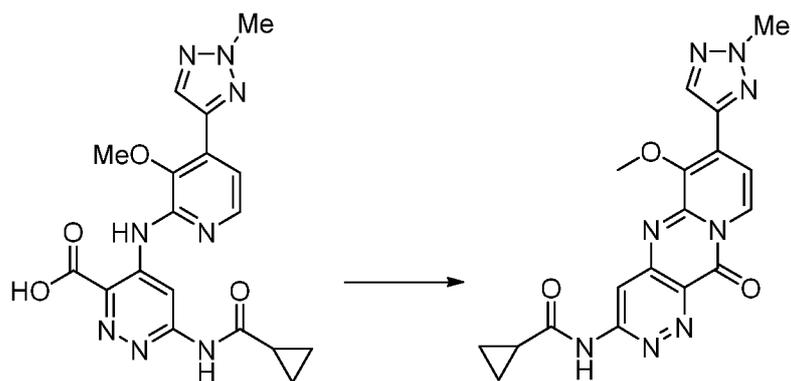
К раствору 3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (7 г, 34,1 ммоль) и 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата лития, литиевая соль, H_2O (см. патент: US 10899745) (12,22 г, 54,6 ммоль) в 2-Ме-THF (227 мл) (новая бутылка) при комнатной температуре по каплям добавляли 1M LiHMDS в THF (153 мл, 153 ммоль) в течение 30 минут. Внутреннюю температуру повышали до 34°C и реакционную смесь нагревали на масляной бане при 45°C (внутренняя температура постепенно повышалась до 43°C) в течение 2 ч, затем нагревали до 50°C при перемешивании в течение 30 мин. После охлаждения смесь гасили водой (50 мл) при 10-15°C и затем концентрировали *в вакууме* для удаления большей части растворителей. К остатку добавляли 800 мл воды и лимонную кислоту (16,38 г, 85 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 10°C. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (3 раза) (медленная фильтрация), сушили на воздухе в течение дня,

затем при 50°C под вакуумом в течение 6 ч с получением 6-хлор-4-((3-метокси)-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (10,7 г; выход 87%). MS (M+1) *m/z*: 362.0 (364.0, паттерн хлора) (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,89 мин [H].



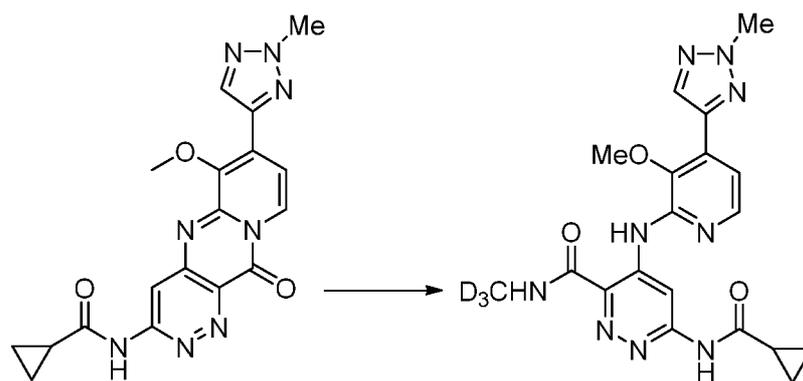
Стадия 5: 6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновая кислота:

В 4-х горлой колбе емкостью 2000 мл 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновую кислоту (31 г, 86 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (21,88 г, 257 ммоль) суспендировали в 2-Ме-ТНФ (714 мл). Добавляли DBU (19,38 мл, 129 ммоль) и 98% трифторацетата натрия (17,48 г, 129 ммоль), и смесь продували N₂ в течение 5 минут. Затем добавляли (R)-(-)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин (2,091 г, 3,77 ммоль) и димер хлорида аллилпалладия, мин. 98% (0,627 г, 1,714 ммоль), реакцию смесь продували N₂ в течение дополнительных 5 минут и затем нагревали до 80-82°C (внутренняя температура) при механическом перемешивании в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Анализ LC-MS показал расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор лимонной кислоты (52,7 г, 274 ммоль) в 300 мл ACN и 600 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем оставляли отстаиваться в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали ACN (2 раза), водой (3 раза) и ACN (2 раза). В результате вакуумной сушки при 45°C в течение ночи получали 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновую кислоту (31,3 г; выход 89%). MS (M+1) *m/z*: 411.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,76 мин [H].



Стадия 6: N-(6-метокси-7-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-11-оксо-11Н-пиридо[1',2':1,2]пиримидо[5,4-с]пиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид:

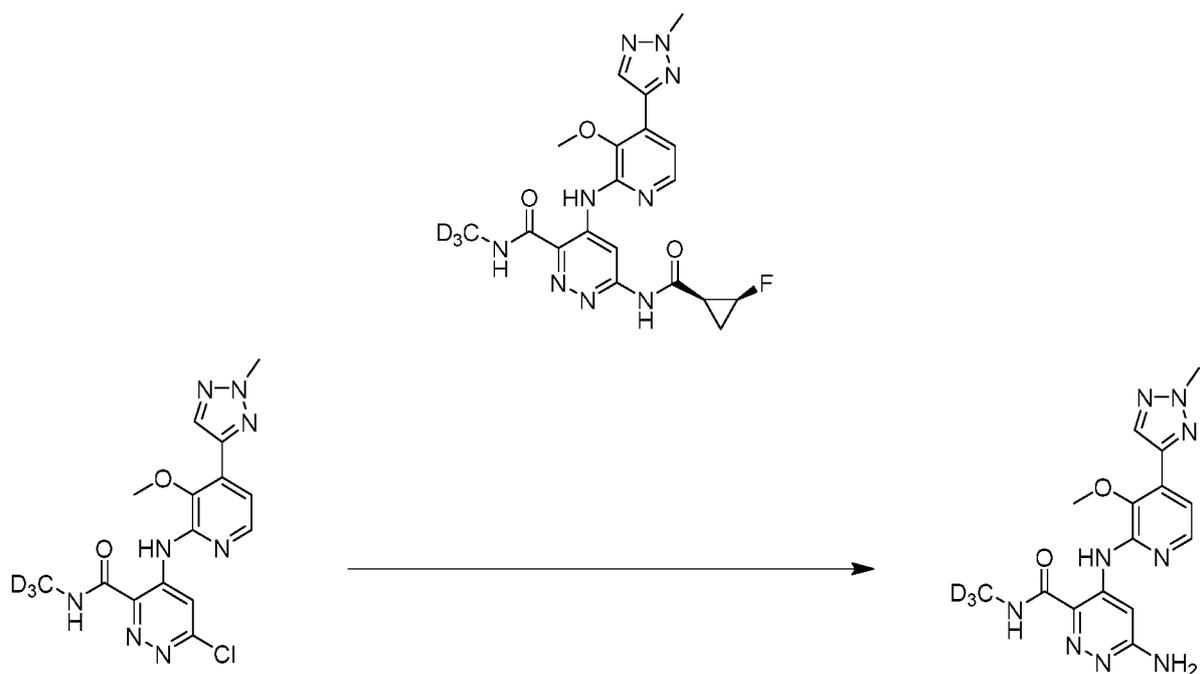
Смесь 1-метилимидазола (1,259 мл, 15,79 ммоль) и 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (10,8 г, 26,3 ммоль) в NMP/ACN (202 мл) (146/56 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли гидрат 1-гидроксibenзотриазола, увлажненный с массовой долей воды не менее 14%, 97% (2,252 г, 13,16 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (7,06 г, 36,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали на масляной бане при 65°C в течение 1,5 ч (внутренняя температура в какой-то момент поднялась до 74,5°C и оставалась выше 70°C). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, после чего охлаждали на бане с ледяной водой до тех пор, пока внутренняя температура не составила 6°C. После оттаивания в течение 30 минут суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом до тех пор, пока промывка не переставала окрашиваться. Сушка при 45°C в течение приблизительно 60 часов обеспечила получение N-(6-метокси-7-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-11-оксо-11Н-пиридо[1',2':1,2]пиримидо[5,4-с]пиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (8,78 г; выход 85%). MS (M+1) m/z: 393.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,82 мин [H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.1 Гц, 4H).



Стадия 7: 6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид:

Смесь N-(6-метокси-7-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[1',2':1,2]пиримидо[5,4-с]пиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (8,77 г, 22,35 ммоль), безводного DMSO (160 мл), DIEA (17,57 мл, 101 ммоль) и метан-d3-амин, HCl (6,31 г, 89 ммоль) перемешивали при 100°C (масляная баня) в сосуде высокого давления в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь дважды фильтровали через стеклянную фильтровальную бумагу и контейнер промывали DMSO (2×5 мл и 3 мл). Прозрачный фильтрат нагревали до 60°C и медленно добавляли воду при перемешивании. Всего добавили 21 мл воды. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали DMSO (2 x 6 мл) и ACN (3 x 15 мл). После сушки неочищенный продукт смешивали с 75 мл безводного DMSO и перемешивали при 95°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до 60°C медленно при перемешивании добавляли 10 мл воды. После добавления воды смесь перемешивали и охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и твердое вещество промывали DMSO (5 мл) и ацетонитрилом (3 x 20 мл). Сушка в вакууме при 45°C в течение примерно 60 часов обеспечила получение N-(6-метокси-7-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-11-оксо-11H-пиридо[1',2':1,2]пиримидо[5,4-с]пиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (7,8 г, 82%). Аналитические данные см. в другом синтезе выше.

Пример 37



Стадия 1:

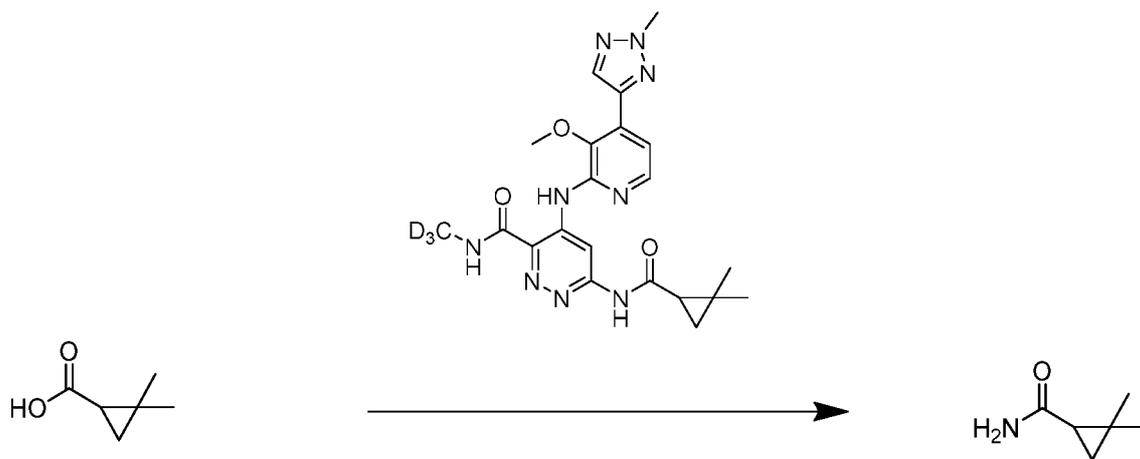
Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (60 мг, 0,159 ммоль), Хантphos (18,38 мг, 0,032 ммоль) и трет-бутилкарбамата (74,4 мг, 0,635 ммоль) в диоксане (1,3 мл) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 5 минут. Затем добавляли карбонат цезия (207 мг, 0,635 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (14,54 мг, 0,016 ммоль), сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC-MS. Реакционную смесь непосредственно очищали с использованием небольшого картриджа и колонки с силикагелем, элюируя 0-15% MeOH в DCM. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-амино-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (23 мг, 0,064 ммоль, выход 40,4%). MS (M+1) *m/z*: 359.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,99 [C].



Стадия 2:

Раствор (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (8,02 мг, 0,077 ммоль) и 1-пропанфосфонового ангидрида в 50% растворе DMF (123 мг, 0,193 ммоль) в DMF (1 мл) и TEA (0,045 мл, 0,321 ммоль) добавляли к 6-амино-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамиду (23 мг, 0,064 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-пиридазин-3-карбоксамид (4,6 мг, выход 15,47%). MS (M+1) *m/z*: 445.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,078 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.48 (d, *J*=5.5 Гц, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.16 (m, 1H).

Пример 38



Стадия 1:

К раствору 2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (65 мг, 0,569 ммоль) и оксалилхлорида (0,065 мл, 0,740 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли 3 капли DMF. Наблюдалось выделение газа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Летучие вещества удаляли *in vacuo*. Неочищенный хлорангидрид растворяли в DCM (5 мл) и медленно добавляли к 0,5M раствору аммиака в диоксане (7,12 мл, 2,85 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,298 мл, 1,708 ммоль). После перемешивания при комнатной

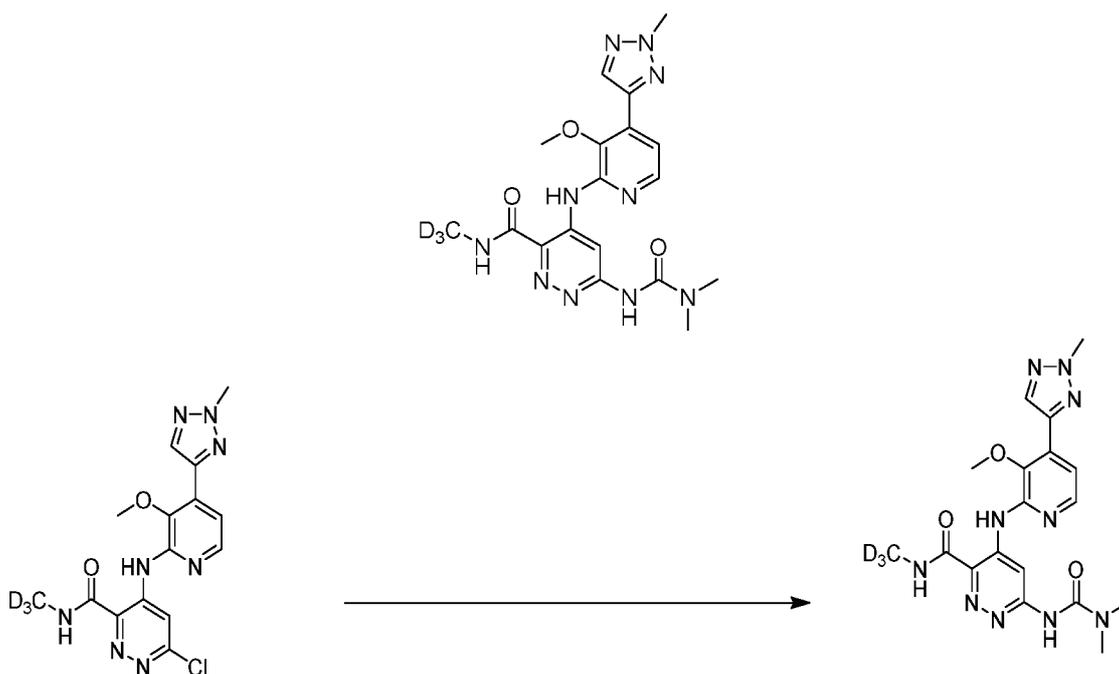
температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали до твердого состояния. Сушка в течение ночи обеспечила получение неочищенного 2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид (55 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Использовали как таковое на следующей стадии.



Стадия 2:

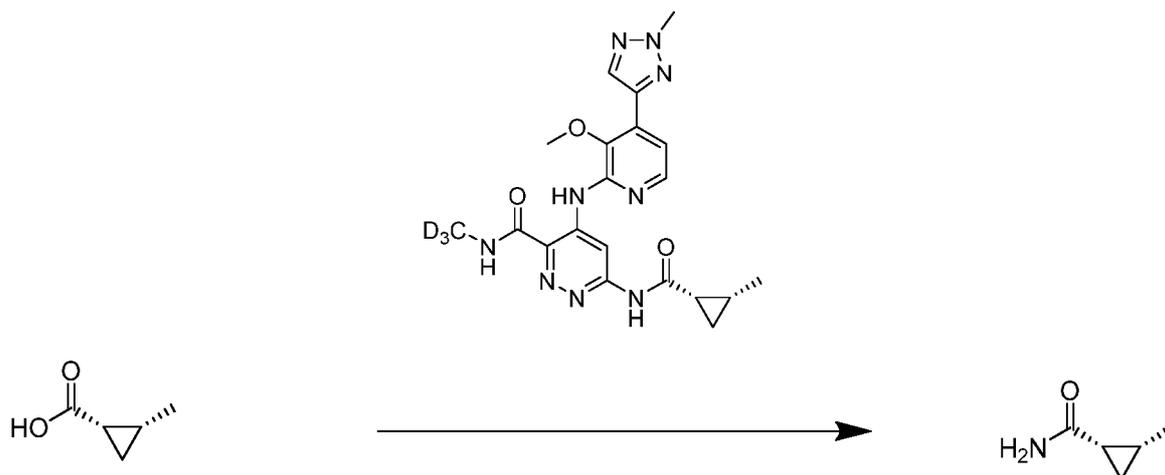
Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0,053 ммоль), 2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид (23,96 мг, 0,212 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,47 мг, 5,29 мкмоль), Xantphos (6,13 мг, 10,59 мкмоль) и карбоната цезия (69,0 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (4,2 мг, выход 17,46%). MS (M+1) *m/z*: 455.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,29 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.47 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 2.00 (br t, *J*=6.4 Гц, 1H), 1.17 (br d, *J*=10.7 Гц, 6H), 1.07 (br t, *J*=3.8 Гц, 1H), 0.87 (br dd, *J*=7.5, 3.5 Гц, 1H).

Пример 39



Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0,053 ммоль), 1,1-диметилмочевины (23,32 мг, 0,265 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,47 мг, 5,29 мкмоль), Хантphos (6,13 мг, 10,59 мкмоль) и карбоната цезия (69,0 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C и выдерживали при этой температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли DMF. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(3,3-диметилуреидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (4 мг, выход 16,98 %). MS (M+1) *m/z*: 430.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,07 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.34 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.30 (br d, *J*=0.8 Гц, 1H), 8.15 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.46 (br d, *J*=5.2 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.00 (s, 6H).

Пример 40



Стадия 1:

К раствору (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (82 мг, 0,819 ммоль) в THF (2 мл) добавляли сначала TEA (0,171 мл, 1,229 ммоль) и этилхлорформиат (0,087 мл, 0,901 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч происходило образование белого осадка. Этот осадок отфильтровывали и затем суспендировали в 5 мл THF. К суспензии добавляли 0,4М раствор аммиака в THF (10,24 мл, 4,10 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 25°C. Растворители удаляли *in vacuo* с получением белого твердого вещества, которое использовали как таковое.

Этот способ использовали для получения карбоксамидов, используемых при получении каждого из аналогов, перечисленных ниже.

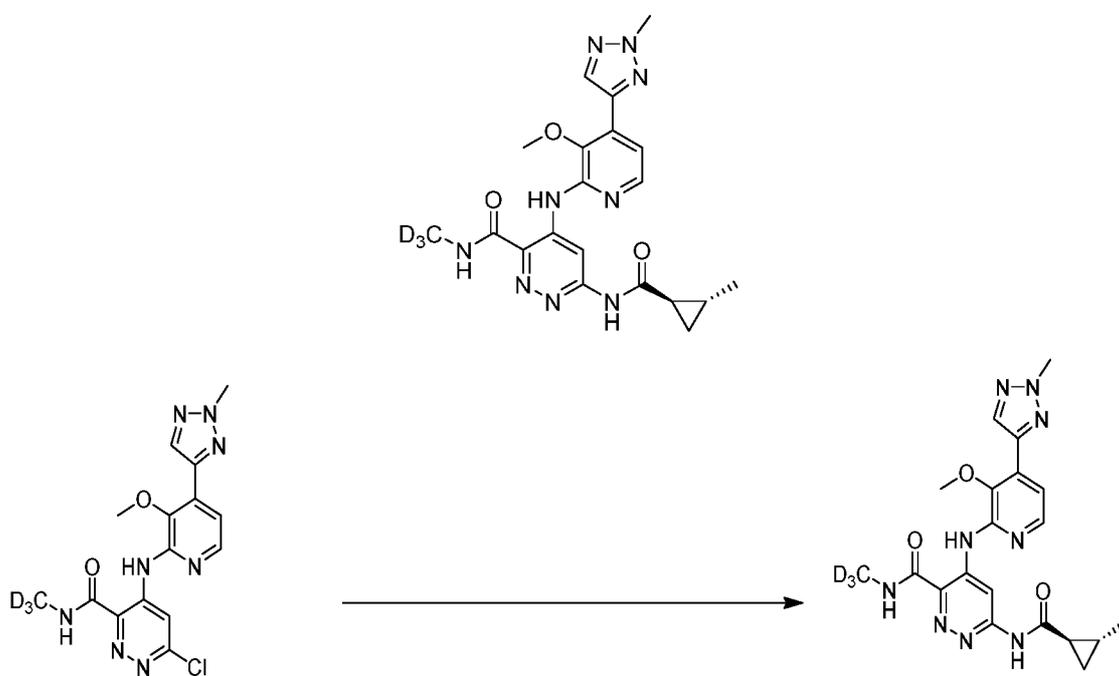


Стадия 2:

Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбокс амида (20 мг, 0,053 ммоль), (1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбокс амида (20,99 мг, 0,212 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,47 мг, 5,29 мкмоль), Xantphos (6,13 мг, 10,59 мкмоль) и карбоната цезия (69,0 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли DMF. Смесь фильтровали через нейлоновый

фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистой фракции обеспечило получение 4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1S,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамида (3,1 мг, выход 13,29%). MS (M+1) *m/z*: 441.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,21 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 7.48 (br d, *J*=4.9 Гц, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.15 (br d, *J*=6.1 Гц, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.15 (br d, *J*=5.8 Гц, 3H), 1.07 - 0.83 (m, 1H).

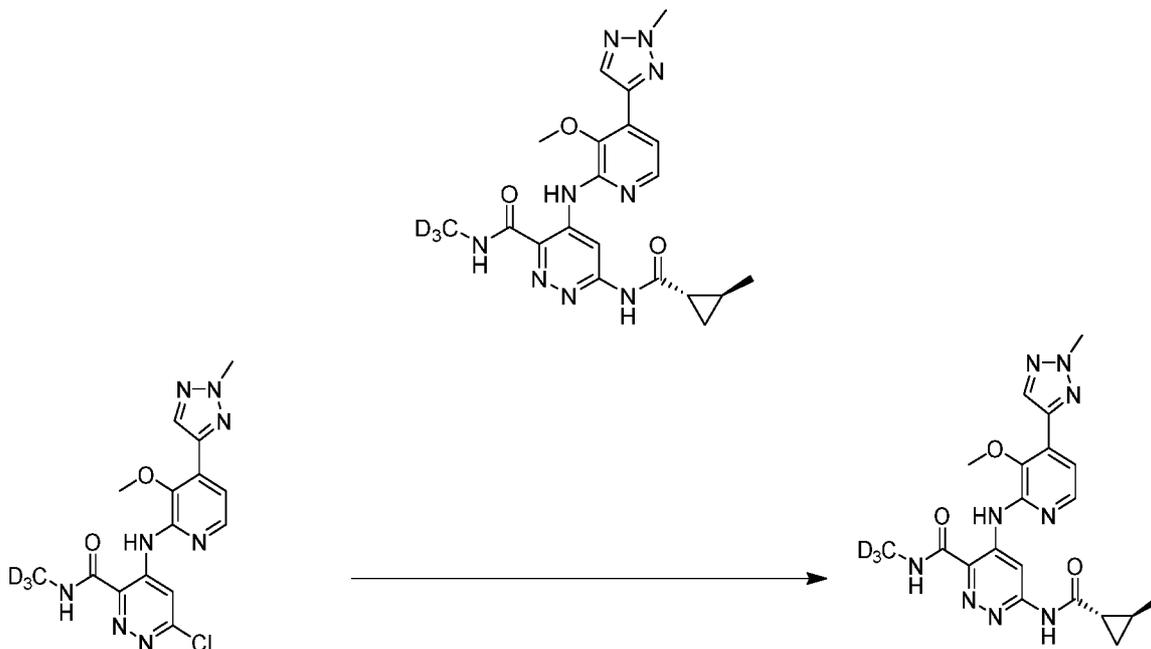
Пример 41



Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (20 мг, 0,053 ммоль), (1R,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоксамида (20,99 мг, 0,212 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,47 мг, 5,29 мкмоль), Xantphos (6,13 мг, 10,59 мкмоль) и карбоната цезия (69,0 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли DMF. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1R,2R)-2-

метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (4,6 мг, выход 18,86%). MS (M+1) m/z : 441.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,25 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.46 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 1.84 (br dd, $J=8.1, 4.4$ Гц, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.11 (br d, $J=5.8$ Гц, 3H), 0.74 (br s, 1H).

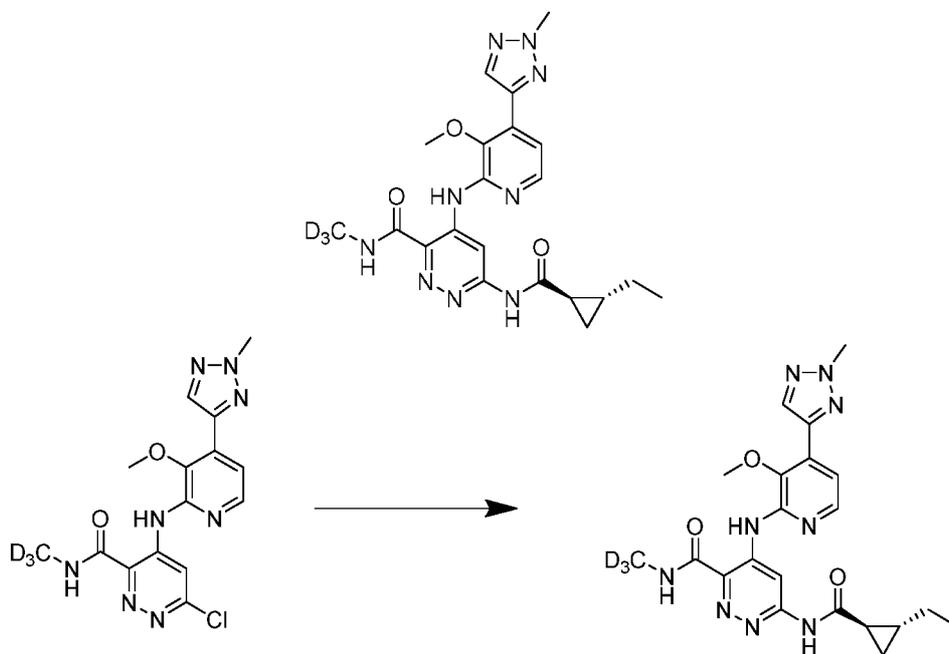
Пример 42



Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (50 мг, 0,132 ммоль), (1S,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоксамид (52,5 мг, 0,529 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13,67 мг, 0,013 ммоль), Xantphos (15,32 мг, 0,026 ммоль) и карбоната цезия (172 мг, 0,529 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1S,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (6,7 мг, выход 10,92 %). MS (M+1) m/z : 441.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,22 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d,

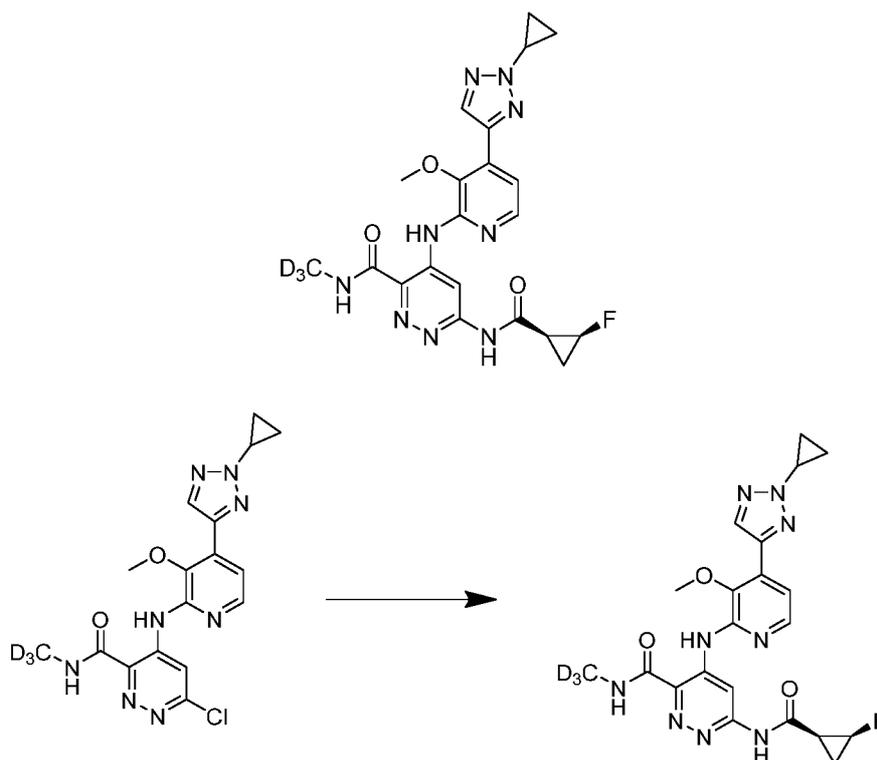
$J=5.3$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.88 (dt, $J=7.9, 4.2$ Гц, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.0$ Гц, 3H), 1.10 (br s, 1H), 0.73 (br dd, $J=6.1, 4.3$ Гц, 1H).

Пример 43



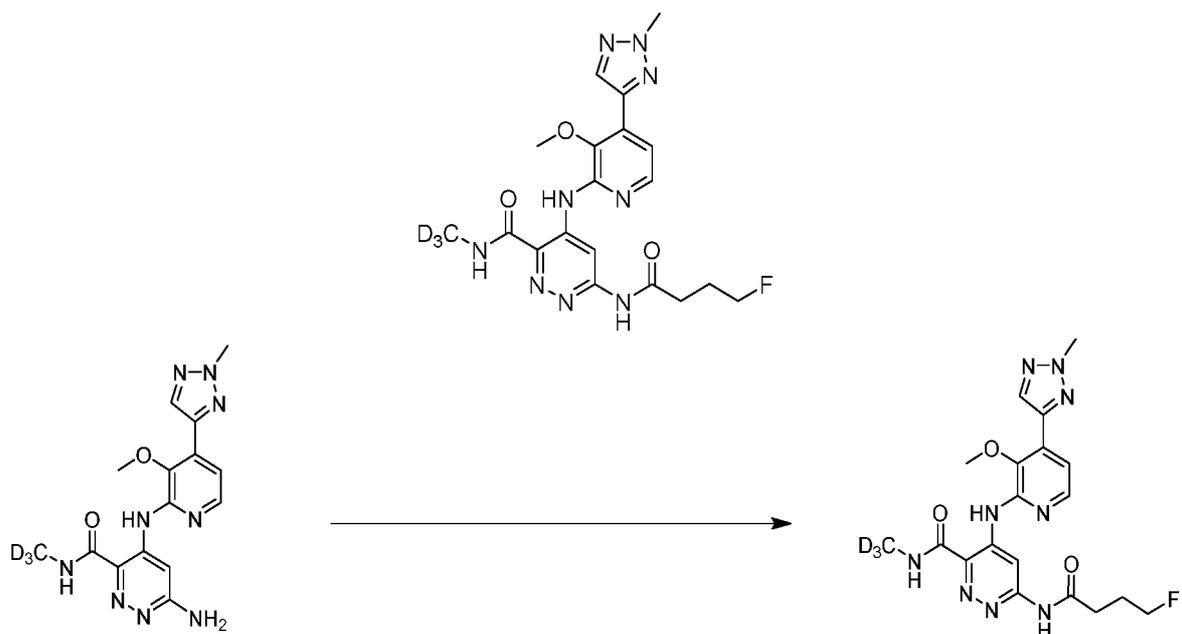
Смесь 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (50 мг, 0,132 ммоль), (1R,2R)-2-этилциклопропан-1-карбоксамида (59,9 мг, 0,529 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13,67 мг, 0,013 ммоль), Xantphos (15,32 мг, 0,026 ммоль) и карбоната цезия (172 мг, 0,529 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-((1R,2R)-2-этилциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (14,2 мг, 0,031 ммоль, выход 23,61%). MS (M+1) m/z : 455.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,33 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.93 (dt, $J=7.8, 3.7$ Гц, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.1$ Гц, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 1H).

Пример 44



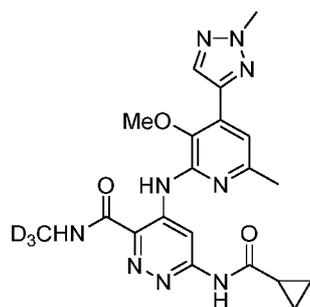
Смесь 6-хлор-4-((4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамидо (40 мг, 0,099 ммоль), (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо (40,8 мг, 0,396 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10,23 мг, 9,90 мкмоль), Xantphos (11,46 мг, 0,020 ммоль) и карбоната цезия (129 мг, 0,396 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)амино)-6-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамидо (8,2 мг, 0,016 ммоль, выход 16,01%). MS (M+1) *m/z*: 471.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,31 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=5.3 Гц, 1H), 7.48 (d, *J*=5.3 Гц, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.26 (dt, *J*=7.4, 3.7 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (dd, *J*=7.4, 2.2 Гц, 2H).

Пример 45



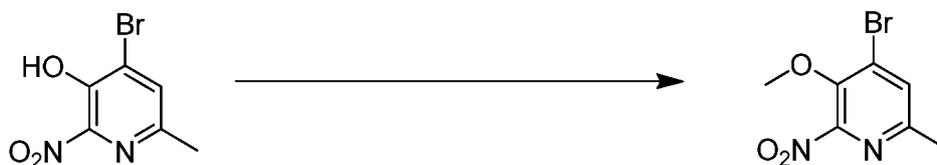
Раствор 4-фторбутановой кислоты (8,88 мг, 0,084 ммоль) и ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты в 50% растворе DMF (80 мг, 0,126 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали в течение 20 минут, а затем добавляли к смеси 6-амино-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (15 мг, 0,042 ммоль) и DIEA (0,037 мл, 0,209 ммоль) в 0,5 мл DMF. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакция завершилась не полностью. Готовили раствор, содержащий 10 мг 4-фторбутановой кислоты и 200 мкл 50% раствора ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты в DMF, перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли к реакционному раствору и продолжали перемешивание при 50°C в течение еще одной ночи. После перемешивания в течение второй ночи анализ LC-MS показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли до 2 мл DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 6-(((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (2,9 мг, 6,50 мкмоль, выход 15,52%). MS (M+1) *m/z*: 447.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,08 [C]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 7.48 (d, *J*=5.3 Гц, 1H), 4.55 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 4.45 (br t, *J*=5.9 Гц, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H).

Пример 46



Стадия 1: 4-бром-6-метил-2-нитропиридин-3-ол

Концентрированную серную кислоту (1 мл) добавляли по каплям к твердому 4-бром-6-метилпиридин-3-олу (0,267 г, 1,420 ммоль) в колбе при -10°C [на бане с солью и льдом]. Затем по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (0,063 мл, 1,420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, при этом реакционная смесь медленно нагревалась до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на ~ 50 г льда. После того как лед растаял, смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-6-метил-2-нитропиридин-3-ола (165 мг, 0,708 ммоль, выход 49,9%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).



Стадия 2: 4-бром-3-метокси-6-метил-2-нитропиридин

Смесь 4-бром-6-метил-2-нитропиридин-3-ола (160 мг, 0,687 ммоль), карбоната калия (474 мг, 3,43 ммоль) и MeI (0,215 мл, 3,43 ммоль) в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали 10% LiCl (2 x 30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-3-метокси-6-метил-2-нитропиридина (133 мг, 0,538 ммоль, выход

78%) в виде коричневого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 247.0 (249.0) (M+H)⁺.
Время удерживания LC 1,02 [E].



Стадия 3: 4-бром-3-метокси-6-метилпиридин-2-амин

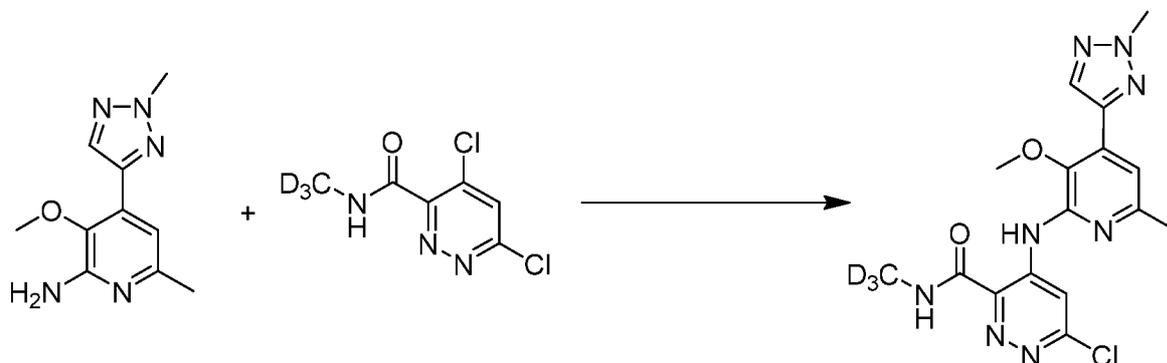
К раствору 4-бром-3-метокси-6-метил-2-нитропиридина (133 мг, 0,538 ммоль) в этаноле (0,6 мл), уксусной кислоте (0,3 мл) и воде (0,6 мл) при перемешивании при 0°C добавляли порошок железа (210 мг, 3,77 ммоль) и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в общей сложности в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали EtOAc и водой. Фильтрат переносили в делительную воронку и добавляли 50 мл 1,5М двухосновного фосфата калия. После встряхивания слои разделяли и органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-3-метокси-6-метилпиридин-2-амина (101 мг, 0,465 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS (M+1) m/z : 217.0 (219.0) (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,64 [E].



Стадия 4: 3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин

Перемешиваемую смесь (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 19) (89 мг, 0,698 ммоль), 4-бром-3-метокси-6-метилпиридин-2-амина (101 мг, 0,465 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,00 мг, 0,023 ммоль) в диоксане (3,5 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Быстро добавляли 2М (водный) раствор K₃PO₄ (0,698 мл, 1,396 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 0,75 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и рассолом (20 мл). После сушки над безводным раствором сульфата натрия органический слой концентрировали и остаток хроматографировали на картридже с силикагелем ISCO, 12 г, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Чистые фракции

концентрировали с получением 3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (75 мг, 0,342 ммоль, выход 73,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 220.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,68 [E].



Стадия 5: 6-хлор-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

К раствору 3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (75 мг, 0,342 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (143 мг, 0,684 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям в течение 10 минут KHMDS, 1M в THF (1,539 мл, 1,539 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. После гашения 2 мл насыщенного раствора хлорида аммония органические вещества удаляли на роторном испарителе и остаток разбавляли водой. Фильтрация, промывка осадка на фильтре этиловым эфиром и сушка обеспечили получение 6-хлор-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,102 ммоль, выход 29,8%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (M+1) *m/z*: 392.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,13 [E].

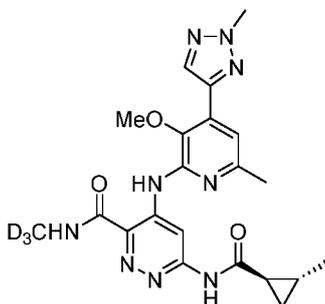
Пример 46: 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,059 ммоль), циклопропанкарбоксамид (25,3 мг, 0,297 ммоль), Pd₂(dba)₃, аддукт с хлороформом (6,14 мг, 5,94 ммоль), Xantphos (6,87 мг, 0,012 ммоль) и Cs₂CO₃ (77 мг, 0,238 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали путем барботирования N₂ через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DMSO и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18,

200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-55% В в течение 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций осуществляли по сигналам MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифужным упариванием с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4)-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (18,3 мг; выход 40,7%). MS (M+1) *m/z*: 441.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,77 [G]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.53 (br s, 3H), 2.22 - 1.96 (m, 1H), 1.19 - 0.84 (m, 4H).

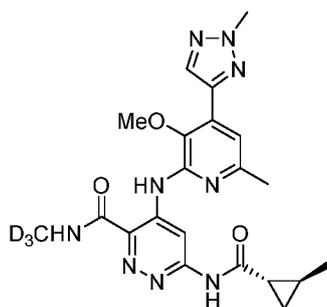
Соединения по следующим примерам получали с использованием тех же способов, что и в примере 46.

Пример 47



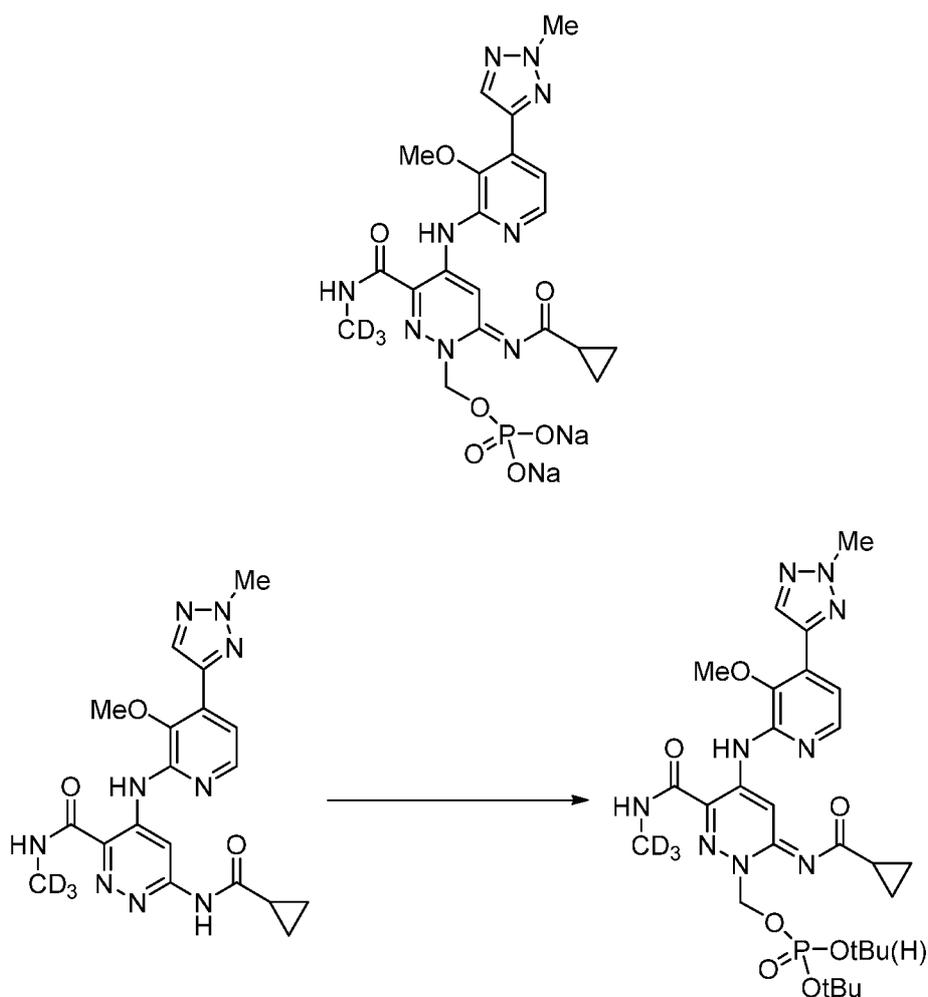
Пример 47: 4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1R,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид. MS (M+1) *m/z*: 455.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,69 [I]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.90 (dt, *J*=8.0, 4.2 Гц, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.19 - 1.04 (m, 4H), 0.72 (ddd, *J*=7.8, 6.2, 3.7 Гц, 1H).

Пример 48



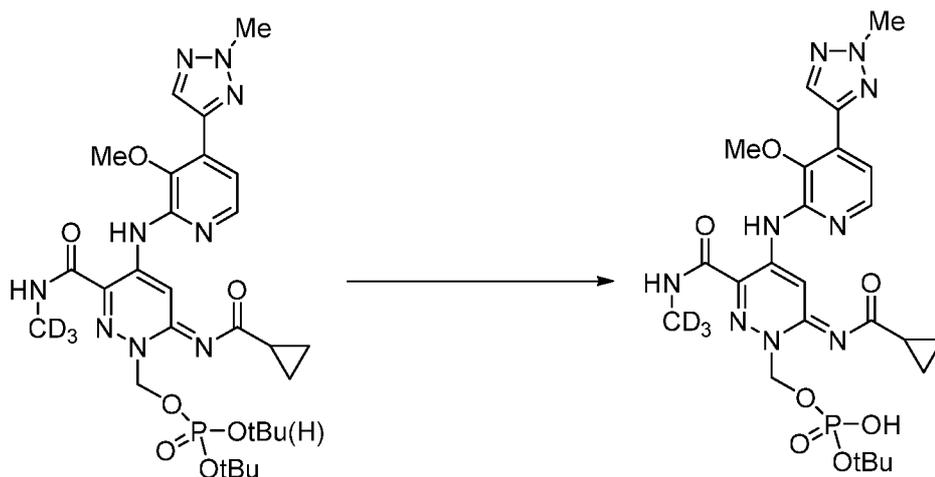
Пример 48: 4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-((1S,2S)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид. MS (M+1) *m/z*: 455.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,69 [I]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 4H), 0.77 - 0.68 (m, 1H).

Пример 49



Стадия 1: (Е)-ди-трет-бутил ((6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)-пиридазин-1(6Н)-ил)метил)фосфат:

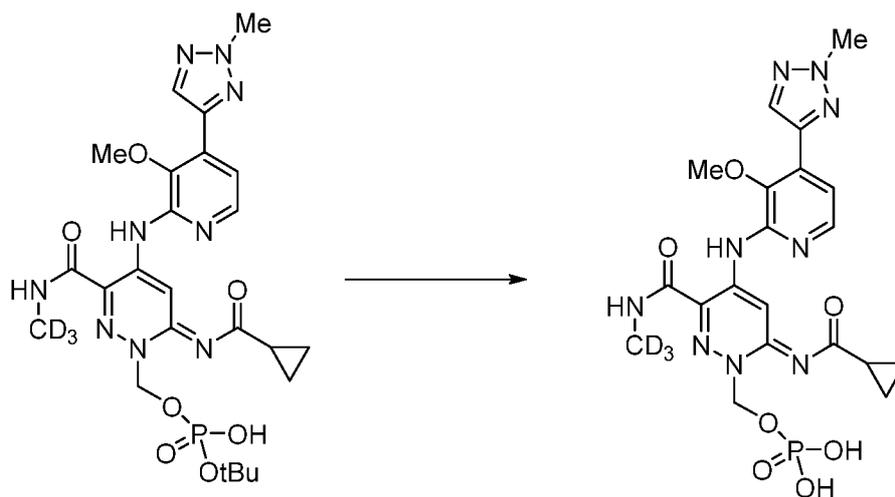
К суспензии 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (550 мг, 1,290 ммоль) в DMF (7 мл) одной порцией добавляли Cs₂CO₃ (2521 мг, 7,74 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 20 минут добавляли ди-трет-бутил (хлорметил)фосфат (1668 мг, 6,45 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали в виде смеси на следующей стадии.



Стадия 2: (Е)-трет-бутил ((6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метил)гидрофосфат:

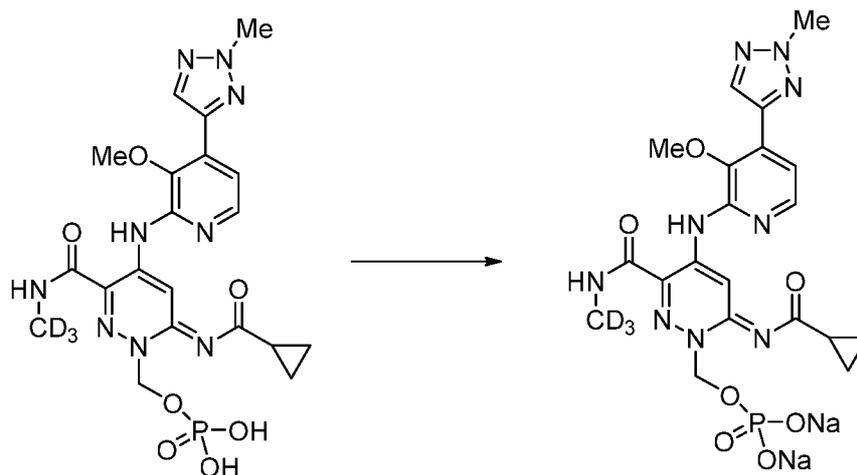
Раствор (Е)-ди-трет-бутил ((6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)-пиридазин-1(6Н)-ил)метил)фосфата (2,1 г, 3,24 ммоль) в 32 мл ацетона и 8 мл AcOH перемешивали при 30°C в течение 16 ч, а затем при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ледяной водой (100 мл), к которой добавляли NaHCO₃ до установления значения pH между 5 и 6. Полученную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (4 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке Isco (40 г, твердая загрузка, MeOH/DCM = 0-10%, время градиента = 20 минут, скорость потока = 40 мл/мин). Концентрирование чистых фракций обеспечило получение (Е)-трет-бутил ((6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метил)гидрофосфата (1,15 г; выход 50,2% за 2 стадии). MS (M+1) *m/z*: 593.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,79 мин [H].



Стадия 3: (Е)-6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метилдигидрофосфат:

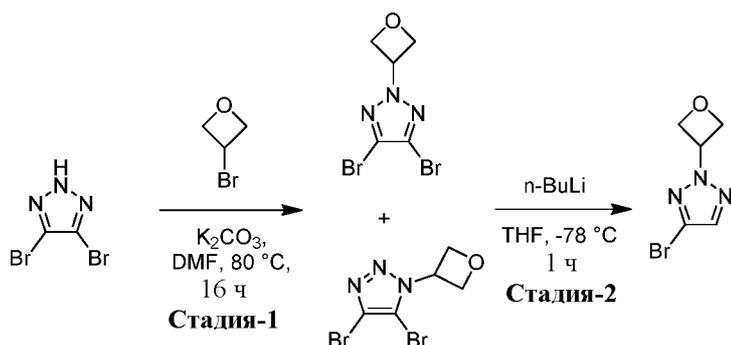
Раствор (Е)-трет-бутил ((6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метил)гидрофосфата (0,88 г, 1,485 ммоль) в 5,6 мл AcOH и 5,6 мл воды перемешивали при 45°C в течение 5 ч. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отстаивали 1 час и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (3 раза) и сушили в вакууме с получением (Е)-6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метилдигидрофосфата (680 мг; выход 85%). MS (M+1) *m/z*: 537.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,71 мин [H].



Пример 48: (Е)-(6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метилдигидрофосфат, динатриевая соль:

К раствору (Е)-(6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метилдигидрофосфата (680 мг, 1,268 ммоль) в деионизированной воде (7 мл) и ацетонитриле (2 мл) по каплям добавляли NaOH (1N, 2535 мкл, 2,54 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 минут прозрачный желтоватый раствор фильтровали через акродисковый фильтр (0,45 мкм) с помощью шприца. Полученный таким образом раствор лиофилизовали в течение ночи с получением (Е)-(6-((циклопропанкарбонил)имино)-4-((3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-1(6Н)-ил)метилдигидрофосфата, динатриевой соли (735 мг; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 537.1 (M+H)⁺. Время удерживания LC 0,71 мин [H]. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 9.26 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=5.3 Гц, 1H), 7.41 (d, *J*=5.3 Гц, 1H), 5.89 (d, *J*=8.3 Гц, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.07 - 1.74 (m, 1H), 1.16 - 0.91 (m, 4H).

Промежуточное соединение-22:



Стадия 1:

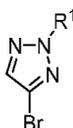
К раствору 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазола (0,5 г, 2,204 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (1,217 г, 8,82 ммоль) и 3-бромоксетан (0,302 г, 2,204 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 0-10% EtOAc в петролейном эфире с получением желаемого 4,5-дибром-2-(оксетан-3-ил)-2H-1,2,3-триазола (0,40 г, 1,414 ммоль, выход 64,1%) в виде масла.

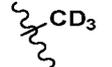
GCMS-EI [M] m/z : 282.9 (M)⁺; время удерживания GC 7,57 мин.

Стадия 2:

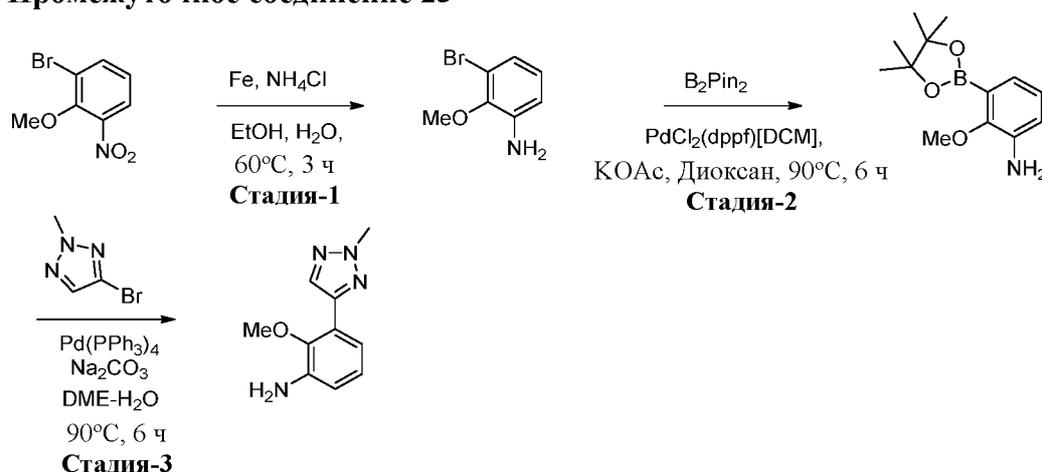
К раствору 4,5-дибром-2-(оксетан-3-ил)-2H-1,2,3-триазола (0,35 г, 1,237 ммоль) в THF (3 мл) при $-78^\circ C$ по каплям добавляли *n*-BuLi (0,773 мл, 1,237 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до $0^\circ C$, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении и комнатной температуре с получением неочищенного 4-бром-2-(оксетан-3-ил)-2H-1,2,3-триазола (0,235 г, 1,152 ммоль, выход 93%), который использовался как таковой без дополнительной очистки. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.66 (s, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 5.21-5.01 (m, 4H).

Следующие промежуточные соединения (**22a-22b**) получали аналогично получению промежуточного соединения **22**



Промежуточное соединение (22a-22b)	R ¹	MW	<i>m/z</i> [M] ⁺	Rt (мин) [Метод]
22a		200.9	200.9	3.7 [D]
22b		163.9	164.0	1.94 [D]

Промежуточное соединение 23



Стадия 1:

К раствору 1-бром-2-метокси-3-нитробензола (2,0 г, 8,62 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок железа (3,37 г, 60,3 ммоль) и хлорид аммония (2,3 г, 43,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, разбавляли этанолом (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 20 мл) и рассолом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-метоксианилина (1,8 г, 8,55 ммоль, выход 99%) в виде коричневой жидкости. MS (M+1) *m/z*: 202.0 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,84 мин [Метод А].

Стадия 2:

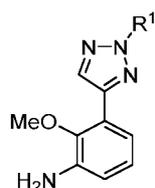
К перемешиваемому раствору 3-бром-2-метоксианилина (1,80 г, 8,91 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли бис(пинаколато)дифторид (3,39 г, 13,36 ммоль) и KOAc (2,62 г, 26,7 ммоль). Реакционную смесь продували газом N₂ в течение 5 минут, а затем добавляли PdCl₂(dppf).[DCM]

(0,73 г, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат промывали водой (2 x 50 мл) и рассолом (2 x 50 мл). Собранный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,8 г, 6,88 ммоль, выход 77%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 250.4 (M+H)⁺. Время удерживания LC 2,11 мин [Метод А].

Стадия 3:

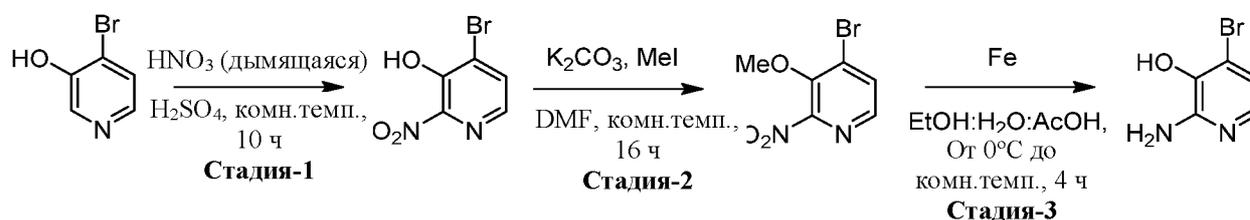
К перемешиваемому раствору 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,31 г, 9,26 ммоль) и 4-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазола (1,50 г, 9,26 ммоль) в DME (15 мл) и воде (5 мл) добавляли Na₂CO₃ (2,45 мг, 23,15 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 мин и добавляли Pd(Ph₃P)₄ (1,07 г, 0,93 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл). Собранный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением желаемого 2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (1,70 г, 7,67 ммоль, выход 83%) в виде коричневого кристаллического вещества. MS (M+1) *m/z*: 205.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,20 мин [Метод А].

Следующие промежуточные соединения (**23a-23c**) получали аналогично получению промежуточного соединения **23**.



Промежуточное соединение (23a-23c)	R ¹	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
23a		246.2	247.1	1.22 [A]
23b		244.3	245.2	2.10 [A]
23c		207.2	207.8	1.22 [B]

Промежуточное соединение-24:



Стадия 1

В охлажденную до -10°C трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли 4-бромпиридин-3-ол (1,70 г, 9,77 ммоль). Концентрированную серную кислоту (5 мл) добавляли по каплям в течение 10 минут при -10°C при медленном перемешивании в атмосфере N_2 . Смесь продолжали перемешивать при той же температуре в течение 10 мин, 4-бромпиридин-3-ол полностью растворялся с образованием прозрачного раствора. Азотную кислоту (дымящую, 437 мкл, 9,77 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут при -10°C . Полученную смесь оставляли постепенно достигать комнатной температуры ($\sim 1,5$ ч) и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в колотый лед (~ 150 г). После завершения гашения реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Полученный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2-нитропиридин-3-ола (1,01 г в неочищенном виде), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. GCMS (M) *m/z*: 218.0 [M]⁺. Время удерживания GC 7,36 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8.00 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H).

Стадия 2

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл с мешалкой загружали 4-бром-2-нитропиридин-3-ол (6 г, 27,4 ммоль) и DMF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора (~5 мин). К этому раствору порциями добавляли K_2CO_3 (7,57 г, 54,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Метилиодид (3,43 мл, 54,8 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали ледяной водой (2 x 100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Полученный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-25% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-бром-3-метокси-2-нитропиридина в виде не совсем белого твердого вещества (4,61 г, выход 71%). MS (M+1) m/z : 234.9 [M+H]⁺. Время удерживания LC 0,66 мин [Метод В].

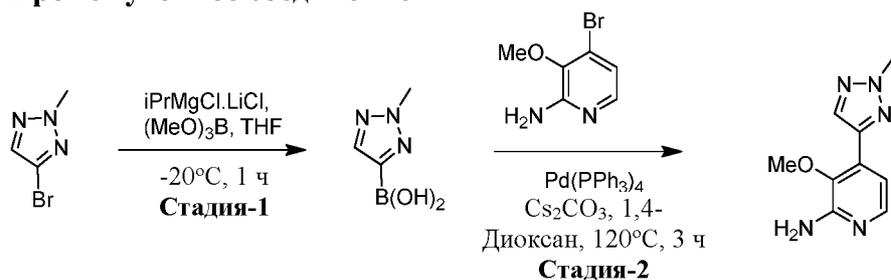
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

Стадия 3

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл с мешалкой загружали 4-бром-3-метокси-2-нитропиридин (4,70 г, 21,5 ммоль), AcOH (20 мл), EtOH (20 мл) и воду (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора (~5 мин). Смесь охлаждали до 0°C. Порошок железа (12,0 г, 151 ммоль) добавляли порциями в течение 10 минут при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), используя от 0% до 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-бром-3-метокси-2-нитропиридина (3,5 г, выход 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 205.0 [M+H]⁺. Время удерживания LC 0,66 мин [Метод В].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.54 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.69 (s, 3H).

Промежуточное соединение-24



Стадия 1

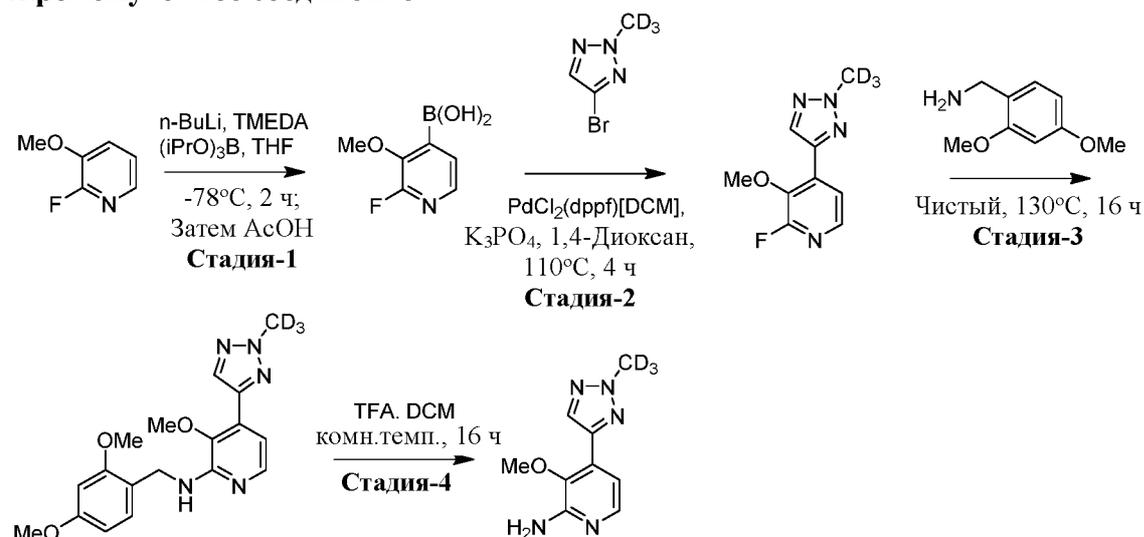
К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (5,0 г, 30,9 ммоль) в THF (50 мл) медленно добавляли комплекс изопропилмагния хлорида с хлоридом лития (3,17 г, 30,9 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при этой температуре, а затем охлаждали до -20°C . Затем к этому раствору медленно добавляли триметилборат (0,64 мл, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч, а затем реакционную смесь подкисляли 1N водным раствором HCl до pH ~ 5. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C . Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, водный слой снова экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт промывали 20 мл *n*-пентана с получением желаемой (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (2,6 г, выход 66,3%) в виде белого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 128.0 [M+H]⁺. Время удерживания LC 0,66 мин [Метод В]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.34 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.12 (s, 3H).

Стадия 2

К раствору 4-бром-3-метоксипиридин-2-амин (0,3 г, 1,478 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,963 г, 2,96 ммоль), (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновую кислоту (0,281 г, 2,216 ммоль) и продували в атмосфере газа N_2 в течение 5 мин, с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,085 г, 0,074 ммоль), затем нагревали при 120°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (25 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (25 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, используя 0-30% EtOAc в петролейном эфире, с получением желаемого продукта: 3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (0,22 г, выход 72,6%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 206.2 [M+1]⁺. Время удерживания LC 0,36 мин [Метод А].

Промежуточное соединение 25



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 2-фтор-3-метоксипиридина (5,0 г, 39,3 ммоль) и TMEDA (11,87 мл, 79 ммоль) в THF (50 мл) добавляли н-бутиллитий (29,5 мл, 47,2 ммоль) при -78°C. С. Затем перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси при -78°C добавляли триизопропилборат (13,70 мл, 59,0 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл). Водный слой подкисляли AcOH (Ph~4) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Желаемый продукт (2-фтор-3-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (6 г, 33,7 ммоль, выход 86%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 172.2 [M+1]⁺. Время удерживания LC 0,63 мин [Метод J].

Стадия 2

К перемешиваемому раствору (2-фтор-3-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (0,35 г, 2,048 ммоль) и 4-бром-2-(метил-d₃)-2H-1,2,3-триазола (0,399 г, 2,416 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (8 мл : 2 мл) в герметичном сосуде емкостью 40 мл

добавляли K_3PO_4 (1,304 г, 6,14 ммоль) и $PdCl_2(dppf)[DCM]$ (0,167 г, 0,205 ммоль), и реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до $110^\circ C$ и выдерживали при этой температуре в течение 4 ч. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали водой (100 мл), затем рассолом (100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (колонокка C18, метод с использованием формиата аммония) с получением 2-фтор-3-метокси-4-(2-(метил- d_3)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридина (0,25 г, 1,095 ммоль, выход 53,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 212.0 [M+1]⁺. Время удерживания LC 1,50 мин [Метод J].

Стадия 3

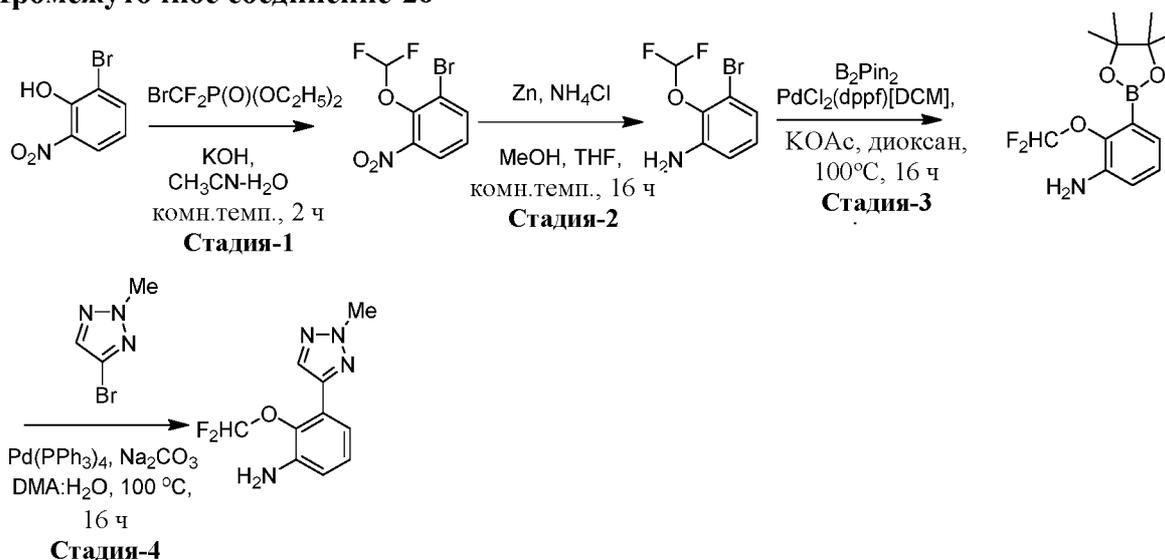
К 2-фтор-3-метокси-4-(2-(метил- d_3)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридину (0,2 г, 0,947 ммоль) в флаконе для сброса давления емкостью 8 мл добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,583 г, 9,47 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до $130^\circ C$ в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (2 x 10 мл), затем рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 30-40% EtOAc в петролейном эфире, с получением *N*-(2,4-диметоксибензил)-3-метокси-4-(2-(метил- d_3)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (220 мг, 0,528 ммоль, выход 55,8%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 359.2 [M+1]⁺. Время удерживания LC 1,41 мин [Метод J].

Стадия 4

К перемешиваемому раствору *N*-(2,4-диметоксибензил)-3-метокси-4-(2-(метил- d_3)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (0,22 г, 0,614 ммоль) в 20 мл DCM добавляли TFA (0,142 мл, 1,841 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), а затем рассолом (50 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси. Полученную неочищенную смесь промывали н-пентаном (25 мл) с получением 3-метокси-4-(2-(метил-d₃)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (100 мг, 0,437 ммоль, выход 71,1%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 209.2 [M+1]⁺. Время удерживания LC 1,44 мин [Метод В].

Промежуточное соединение-26



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 2-бром-6-нитрофенола (1 г, 4,59 ммоль) и КОН (3,86 г, 68,8 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли диэтил(бромдифторметил)фосфонат (1,47 г, 5,50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), используя 25% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, с получением желаемого 1-бром-2-(дифторметокси)-3-нитробензола (1,1 г, 3,86 ммоль, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 269.0 [M+1]⁺; время удерживания LC: 2,58 мин [Метод А].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Гц, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.26 (t, *J* = 71.6 Гц, 1H).

Стадия 2

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-(дифторметокси)-3-нитробензола (1,0 г, 3,73 ммоль) в метаноле (10 мл) и THF (5 мл) добавляли хлорид аммония (1,397 г, 26,1 ммоль) и порошок цинка (3,66 г, 56,0 ммоль) при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Собранный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили с получением 3-бром-2-(дифторметокси)анилина (900 мг, 3,14 ммоль, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 239.9 [M+1]⁺; время удерживания LC: 2,35 мин [Метод А].

Стадия 3

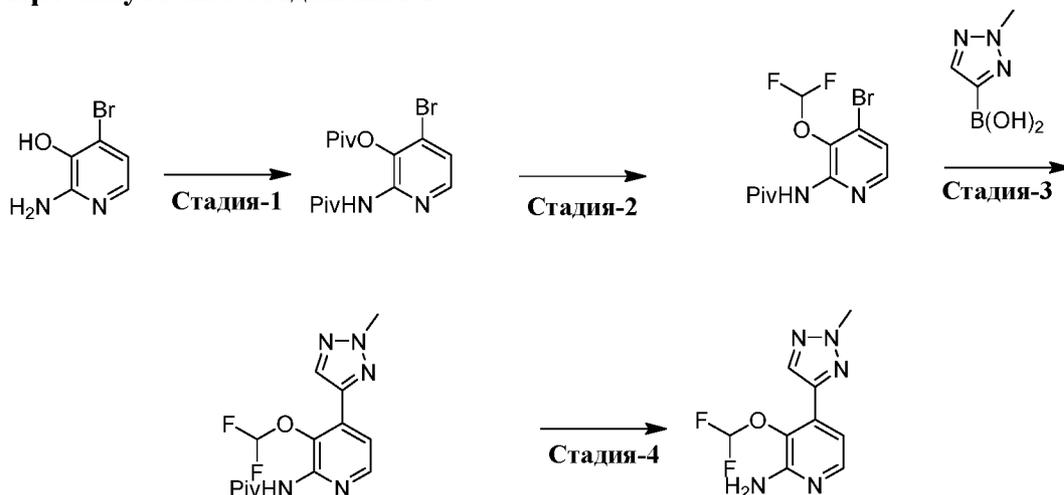
К перемешиваемому раствору 3-бром-2-(дифторметокси)анилина (0,8 г, 3,36 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,71 г, 6,72 ммоль) и KOAc (0,82 г, 8,40 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дегазировали N₂ в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли PdCl₂(dppf).[DCM] (549 мг, 0,672 ммоль) и дегазировали в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита при пониженном давлении и промывали этилацетатом (100 мл). Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и использовали как таковой без дальнейшей очистки. MS (M+1) m/z : 286.2 [M+1]⁺; время удерживания LC: 2,83 мин [Метод А]

Стадия 4

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазола (0,70 г, 4,32 ммоль) в DMA (10 мл) и воде (1,0 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,14 г, 10,80 ммоль) и 2-(дифторметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,85 г, 6,48 ммоль) при комнатной температуре, затем дегазировали N₂ в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,0 г, 0,864 ммоль) и дегазировали в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Собранный фильтрат промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400

меш), используя 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-(дифторметокси)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (400 мг, 1,332 ммоль, выход 30,8%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 241.1 [M+1]⁺. Время удерживания LC 1,45 мин [Метод В].

Промежуточное соединение-27



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-бромпиридин-3-ола (5 г, 26,5 ммоль) в DCM (80 мл) и *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли триэтиламин (22,12 мл, 159 ммоль), а затем пивалоилхлорид (6,38 г, 52,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой, затем экстрагировали DCM (2 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), используя 25% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-бром-2-пиваламидопиридин-3-ил пивалата (2,7 г, выход 34,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) m/z : 357.2 [M+1]⁺. Время удерживания LC 2,27 мин [Метод А].

Стадия 2

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-пиваламидопиридин-3-ил пивалата (2,7 г, 7,56 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и воде (6 мл) добавляли KOH (6,36 г, 113 ммоль), а затем диэтил (бромдифторметил)фосфонат (8,07 г, 30,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), элюируя 35% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *N*-(4-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пиваламида (580 мг, выход 21,37%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (M+1) *m/z*: 323.0; время удерживания LC: 1.98 мин [Метод А].

Стадия 3

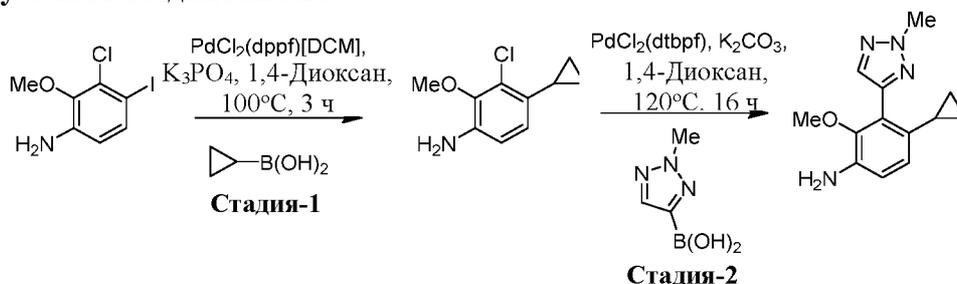
К перемешиваемому раствору *N*-(4-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пиваламида (640 мг, 1,981 ммоль) и (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (302 мг, 2,377 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли K₃PO₄ (862 мг, 4,95 ммоль) при комнатной температуре, затем дегазировали N₂ в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли PdCl₂(dppf).[DCM] (323 мг, 0,396 ммоль). Полученную смесь дегазировали еще в течение 5 минут и затем нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Собранный фильтрат промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Концентрированный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), используя 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением *N*-(3-(дифторметокси)-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)пиваламида (450 мг, выход 65,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 326.2; время удерживания LC 1,71 мин [Метод А] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 6.87 (t, *J* = 73.2 Гц, 1H), 4.28 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Стадия 4

К перемешиваемому раствору *N*-(3-(дифторметокси)-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)пиваламида (460 мг, 1,414 ммоль) в водном растворе 2N HCl (8 мл, 16,00 ммоль) нагревали до 100°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный неочищенный продукт нейтрализовали 10% раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на

колонке с силикагелем (230-400 меш), используя 70% EtOAc в петролейном эфире, с получением 3-(дифторметокси)-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (260 мг, выход 69,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 242.0; время удерживания LC 0,77 мин [Метод А].

Промежуточное соединение-28



Стадия 1

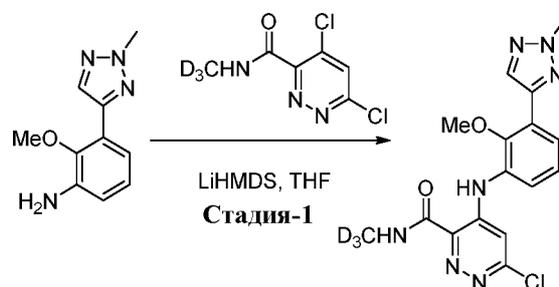
К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-йод-2-метоксианилина (3 г, 10,58 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), воде (10 мл) в герметично закрытой пробирке емкостью 250 мл добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,091 г, 12,70 ммоль) и K_3PO_4 (2,246 г, 10,58 ммоль), а затем $PdCl_2(dppf)[DCM]$ (8,64 г, 10,58 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин. Полученную реакцию смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат промывали водой (200 мл), затем рассолом (200 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (колонка C18), используя 60% ацетонитрила в 0,1% водном растворе формиата аммония, с получением 3-хлор-4-циклопропил-2-метоксианилина (400 мг, 1,922 ммоль, выход 18,17 %) в виде коричневой жидкости. MS (M+1) *m/z*: 198.0 $[M+H]^+$, время удерживания LC 2,21 мин [Метод А].

Стадия 2

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-циклопропил-2-метоксианилина (0,2 г, 1,012 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) в герметично закрытой пробирке емкостью 50 мл добавляли (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновую кислоту (0,257 г, 2,024 ммоль) и K_2CO_3 (0,280 г, 2,024 ммоль), а затем $PdCl_2(dtbpf)$ (0,033 г, 0,051 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин. Полученную реакцию смесь

смесь нагревали до 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали водой (2 x 100 мл), затем рассолом (100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш), используя 12-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-циклопропил-2-метокси-3-(2-метила-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (50 мг, 0,164 ммоль, выход 16,18%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. MS (M+1) *m/z*: 245.1 [M+H]⁺, время удерживания LC 1.43 мин [Метод В].

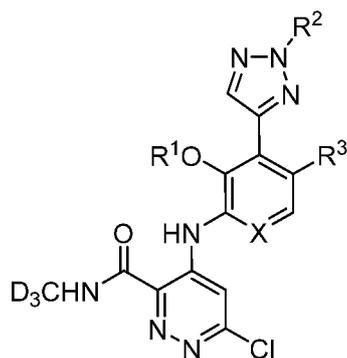
Промежуточное соединение 29



Стадия 1

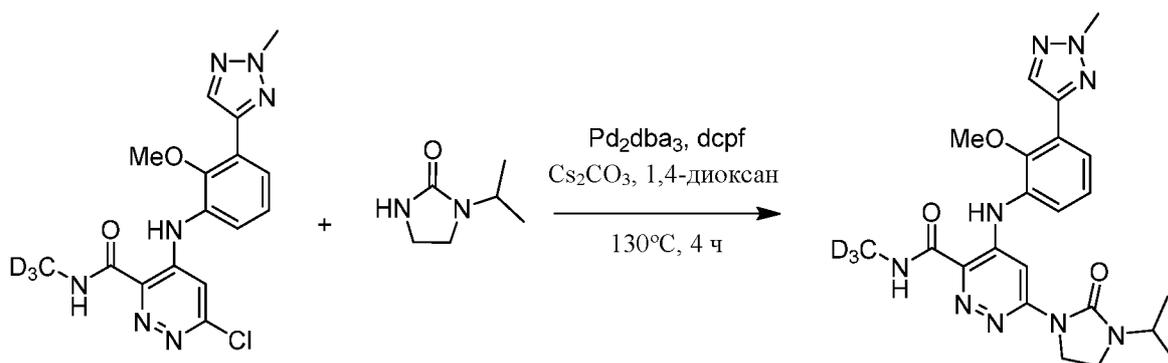
К раствору 4,6-дихлор-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид (0,35 г, 1,67 ммоль) и 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (0,41 г, 2,01 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли LiHMDS (6,70 мл, 6,70 ммоль, 1М раствор в THF) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (40% EtOAc в петролейном эфире) с получением желаемого 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид (0,37 г, 0,97 ммоль, выход 58,2 %) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 377.2 (M+H)⁺. Время удерживания LC 2,16 мин [Метод А].

Следующие промежуточные соединения (**29а-29е**) получали аналогично получению промежуточного соединения **29**.



Промежуточное соединение (29a-29e)	X	R ¹	R ²	R ³	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
29a	CH	Me	CD ₃	H	379.7	2.05 [B]
29b	CH	Me		H	417.1	2.62 [B]
29c	CH	Me		H	419.2	2.25 [A]
29d	CH	CHF ₂	Me	H	414.0	2.39 [A]
29e	CH	Me	Me		417.0	2.31 [B]
29f	N	Me	CD ₃	H	381.2	1.49 [J]
29g	N	CHF ₂	Me	H	414.0	2.39 [A]

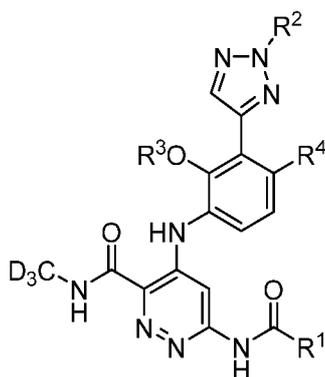
Пример-50



К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид (150 мг, 0,398 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в герметично закрытой пробирке емкостью 50 мл добавляли 1-изопропилимидазолидин-2-он (61,2 мг, 0,478 ммоль), Cs₂CO₃ (130 мг, 0,398 ммоль). Затем реакционную смесь продували N₂ в течение 10 минут, затем

добавляли 1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (23,01 мг, 0,040 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18,23 мг, 0,020 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (колонка C18), используя 70% ацетонитрила в 0,1% водном растворе ацетата аммония, с получением 6-(3-изопропил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (100 мг, выход 52,1%) в виде белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 469.2 [M+H]⁺, время удерживания LC 2,194 мин [Метод А]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ 10.93 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.60, 7.80 Гц, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.20, 7.80 Гц, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.60 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.13-4.02 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 7.60 Гц, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.80 Гц, 6H).

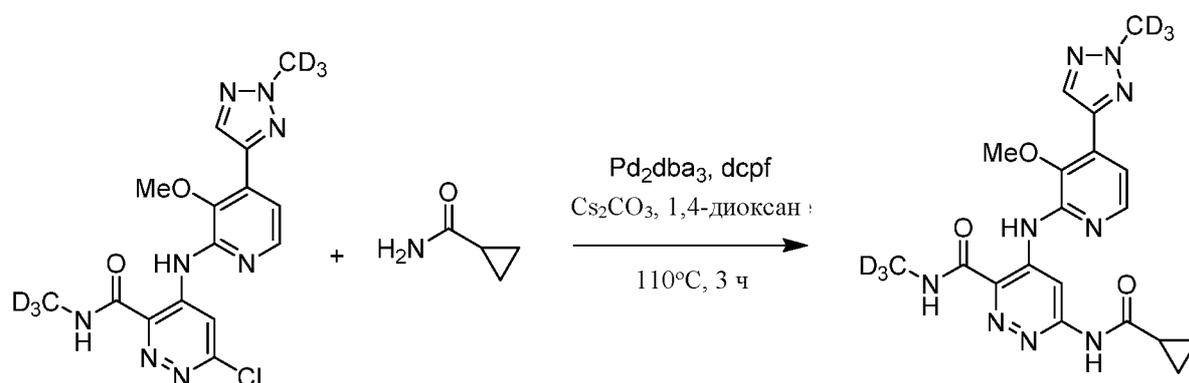
Соединения по следующим примерам (51-56) получали аналогично примеру 50.



Пример (51-56)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]	Условия реакции
51		Me	Me	H	440.4	441.2	1.80 [A]	Dcpf, 120°C, 2 ч
52		CD ₃	Me	H	416.9	429.2	1.89 [B]	Xantphos, 130°C, 3 ч
53			Me	H	468.2	468.2	2.20 [A]	Xantphos, 110°C, 1 ч
54			Me	H	466.2	466.2	2.29 [B]	Xantphos, 110°C, 1 ч

Пример (51-56)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]	Условия реакции
55		Me	Me		465.5	466.1	1.91 [B]	Dcpf, 130°C, 3 ч
56		Me	CHF ₂	H	462.1	462.1	2.05 [B]	Dcpf, MW, 100°C, 2 ч

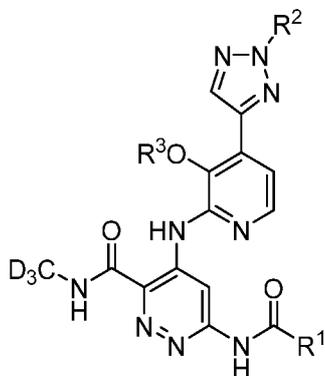
Пример-57



К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-(метил-d₃)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (0,15 г, 0,150 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) во флаконе для сброса давления емкостью 20 мл добавляли циклопропанкарбоксамид (0,013 г, 0,150 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (6,85 мг, 7,48 мкмоль), 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (4,33 мг, 7,48 мкмоль), а затем Cs₂CO₃ (0,098 г, 0,299 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ в течение 5 мин. Полученную реакцию смесь нагревали до 110°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат промывали водой (2 x 50 мл), затем рассолом (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с обращенной фазой (C18), используя 45-50% воды (0,1% формиата аммония) в ацетонитриле, с получением 6-(циклопропан-карбоксамидо)-4-((3-метокси-4-(2-(метил-d₃)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (21 мг, 0,046 ммоль, выход 30,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (M+1) *m/z*: 430.2 [M+H]⁺, время удерживания LC 2,18 мин [Метод А]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.43 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.27 (s, 1H),

8.32 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.20$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 5.20$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 4H).

Соединения по следующим примерам (58-60) получали аналогично примеру 57.

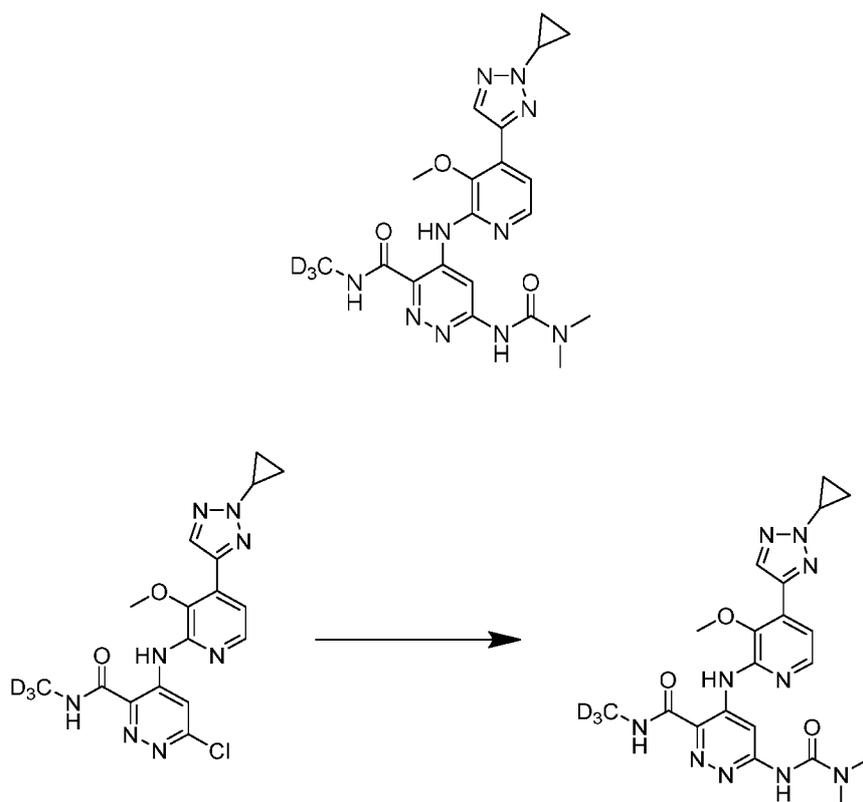


Пример (58-60)	R ¹	R ²	R ³	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]	Условия реакции
58		Me	Me	443.4	444.2	2.01 [A]	Xantphos, 110°C, 3 ч
59		Me	Me	457.5	458.2	2.08 [A]	Xantphos, 110°C, 1 ч
60		Me	CHF ₂	463.2	463.2	2.31 [A]	Dcpf, MW, 120°C, 2 ч.

Пример №	¹ H ЯМР
51	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆): 10.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.60, 7.80$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.20, 7.80$ Гц, 1H), 7.29 (t, $J = 8.00$ Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.00 (bs, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H).
52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.35 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 14.80$ Гц, 2H), 7.70 (dd, $J = 7.80$ Гц, 1.20, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.20, 8.00$ Гц, 1H), 7.30 (t, $J = 8.00$ Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 4H).
53	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.33 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 8.00$ Гц, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.03 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.82 (m, 4H).

54	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.35 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 7.80, 1.60 Гц, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.00, 1.20 Гц, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.00 Гц, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 0.82 (m, 4H).
55	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11.30 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.80 Гц, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.80 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H) 2.09-2.07 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 0.85-0.81 (m, 6H), 0.79-0.77 (m, 2H).
56	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 73.2 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 0.76-0.87 (m, 4H).
58	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ 9.77 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.20 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.60 Гц, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (q, <i>J</i> = 7.20 Гц, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.20 Гц, 3H).
59	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.60 Гц, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.60 Гц, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.80 Гц, 6H).
60	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.47 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 72.8 Гц, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 4H).

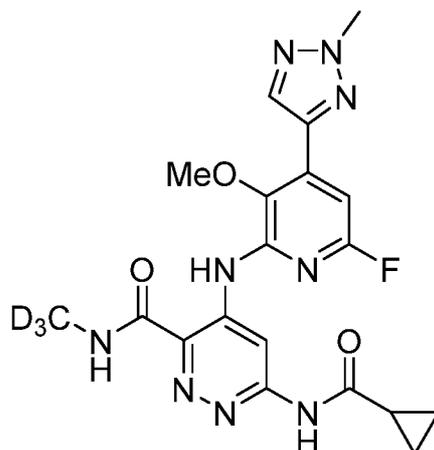
Пример 61



Смесь 6-хлор-4-((4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (44 мг, 0,109 ммоль), 1,1-диметилмочевины (38,4 мг, 0,436 ммоль), Pd₂(dba)₃ (11,26 мг, 10,90 мкмоль), 1,1'-бис(дисциклогексилфосфино)ферроцена (12,61 мг, 0,022 ммоль) и карбоната цезия (142 мг, 0,426 ммоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали, нагревали до 130°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 минут. Никакой реакции не было обнаружено с помощью LCMS. Добавляли метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (X-phos, gen 4) (12 мг, 0,014 ммоль), реакционную смесь повторно дегазировали, затем нагревали до 125°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли DMSO. Смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 микрон и фильтрат очищали препаративной HPLC. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение 4-((4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)амино)-6-(3,3-диметилуреидо)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (7,7 мг, выход 14,17%). MS (M+1) *m/z*: 456.0 (M+H)⁺. Время

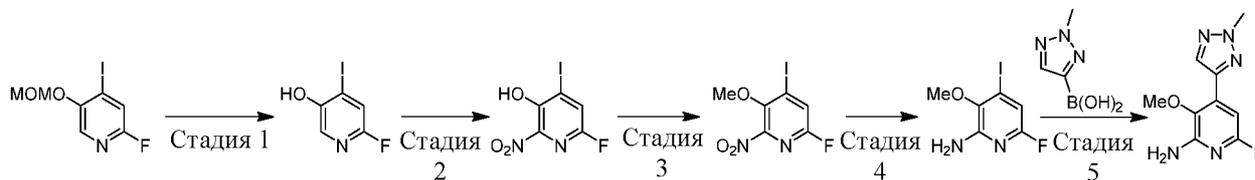
удерживания LC 1,40 [I]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.25 (tt, $J=7.5, 3.7$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H).

Пример 62



6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид

6-Фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин



Синтез 6-фтор-4-йодпиридин-3-ола (Стадия 1)

В круглодонной колбе емкостью 100 мл к раствору 2-фтор-4-йод-5-метоксиметокси-пиридина (5 г, 17,67 ммоль) в THF (40 мл) добавляли HCl (1,5 М в H_2O , 15 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 7 путем медленного добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором. Полученный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (неочищенное, 4,15 г) в виде желтого твердого вещества, которое

использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. MS (EI) m/z 240 [M+1]⁺.

Синтез 6-фтор-4-йод-2-нитропиридин-3-ола (Стадия 2)

К перемешиваемому раствору 6-фтор-4-йодпиридин-3-ола (500 мг, 2,09 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0°C добавляли тетрафторборат нитрония (1,10 г, 8,37 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения к реакционной смеси добавляли ледяную воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке неочищенного соединения (700 мг). GC-MS (EI) m/z 283 [M⁺].

6-фтор-4-йод-3-метокси-2-нитропиридин (Стадия 3)

К перемешиваемому раствору 6-фтор-4-йод-2-нитропиридин-3-ола (2,8 г, 9,86 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (4,09 г, 29,6 ммоль) и метилиодид (1,850 мл, 29,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с нейтральным оксидом алюминия, используя в качестве подвижной фазы EtOAc в петролейном эфире (0-30%), с получением 6-фтор-4-йод-3-метокси-2-нитропиридина (650 мг, 1,963 ммоль, выход 19,91%) в виде белого твердого вещества.

6-фтор-4-йод-3-метоксипиридин-2-амин (стадия 4)

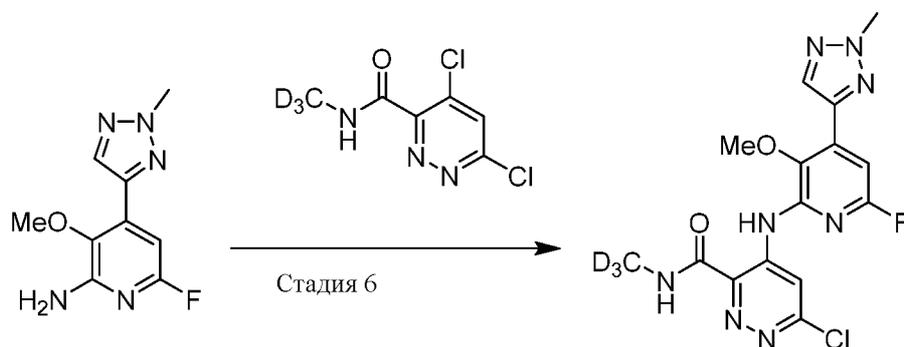
К перемешиваемому раствору 6-фтор-4-йод-3-метокси-2-нитропиридина (650 мг, 2,181 ммоль) в EtOH (4 мл), AcOH (4 мл) и H₂O (2 мл) медленно при 0°C добавляли порошок железа (853 мг, 15,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После полного исчезновения исходного материала (по данным TLC) реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали для получения липкой неочищенной массы. Эту липкую массу растворяли в EtOAc (150 мл) и воде (50 мл), затем pH доводили до 9 с помощью твердого NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали рассолом (40 мл). Полученный

органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (неочищенное, 550 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (EI) m/z = 269 [M+1].

6-Фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (Стадия 5)

В герметично закрытую пробирку емкостью 50 мл к раствору 6-фтор-4-йод-3-метокси-пиридин-2-амина (550 мг, 2,05 ммоль), (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (260 мг, 2,05 ммоль) (промежуточное соединение 19) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (168 мг, 0,21 ммоль), K₃PO₄ (1,31 г, 6,16 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под N₂ в течение 5 мин. Пробирку герметично закрывали крышкой и смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с нейтральным оксидом алюминия (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением желаемого продукта 6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (450 мг, 1,855 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. LCMS: (EI) m/z = 224 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 6.48 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

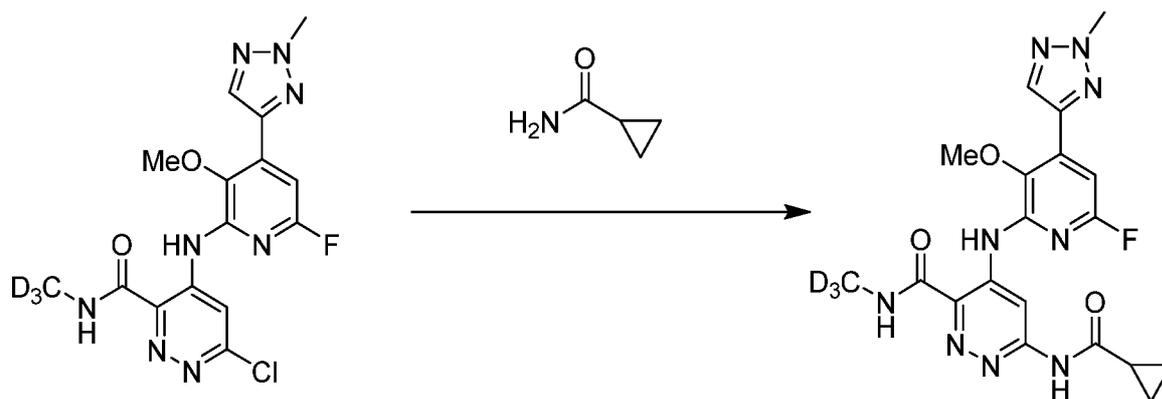
6-Хлор-4-((6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (Стадия 6)



В круглодонной колбе емкостью 50 мл к перемешиваемому раствору 6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (200 мг, 0,90 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (281 мг, 1,34 ммоль) в THF (10 мл)

добавляли LiHMDS (600 мг, 3,58 ммоль, 1М в THF) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли ледяную воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл). Полученный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Для удаления примесей реакционную массу растирали три раза с 50% EtOAc в петролейном эфире (по 60 мл каждый раз), с петролейным эфиром (20 мл) и в конце с Et₂O (20 мл) с получением 250 мг коричневого твердого вещества (72% желаемого продукта по данным LCMS).

6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид



В герметичную пробирку емкостью 50 мл, содержащую раствор 6-хлор-4-((6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-*N*-(метил-*d*₃)пиридазин-3-карбоксамид (100 мг, 0,253 ммоль), циклопропанкарбоксамид (64,55 мг, 0,758 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и DMA (1 мл), добавляли Cs₂CO₃ (247 мг, 0,758 ммоль) и 1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (29,3 мг, 0,051 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь дегазировали под N₂ в течение 5 мин и добавляли Pd₂(dba)₃ (23,15 мг, 0,025 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита; слой целита промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Выход продукта: 19% (после очистки RP PREP HPLC). LCMS: (EI) m/z = 445.2 [M+1].
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.64 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 4H).

Метод очистки RP PREP HPLC:

Колонка: Sun fire C18 (19*150 мм*5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ACN

LCMS: m/z: [M+1]: 445,2, RT: 2,421 мин

Колонка: XBridge C18 (50 X 4,6 мм) 5 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в H₂O

Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN, скорость потока: 1,0 мл/мин

Чистота: 94,55%

HPLC:

Метод 1 HPLC:

Колонка: Kinetex Biphenyl (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в H₂O:ACN (95:5),

Подвижная фаза В: ACN: 0,05% TFA в H₂O (95:5)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Чистота: 97,76%

Метод 2 HPLC:

Колонка: Kinetex EVO C18 (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм

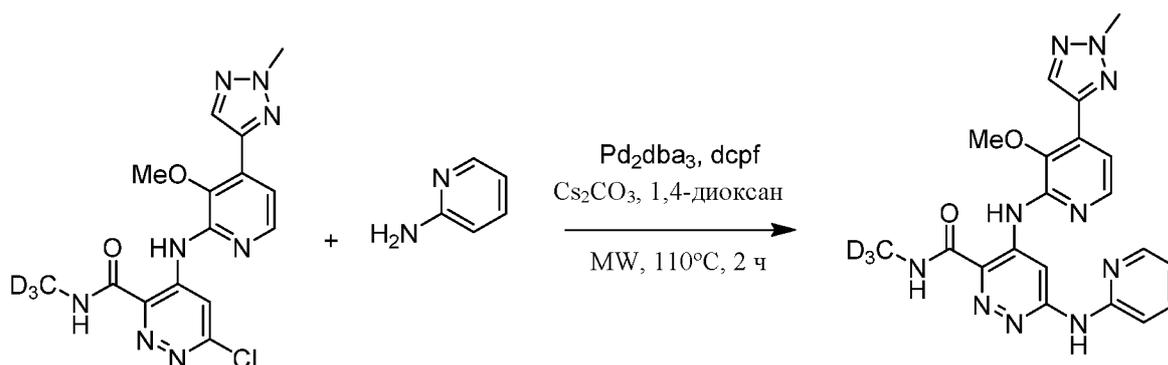
Подвижная фаза А: 0,05%TFA в смеси вода:ACN

Подвижная фаза В: 0,05%TFA в смеси ACN:вода

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Чистота: 97,30%

Пример 63

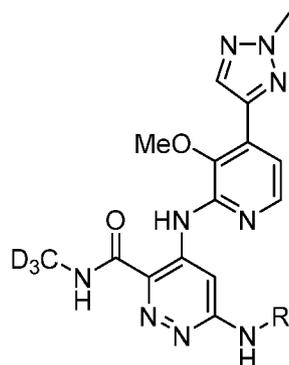


К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (100 мг, 0,265 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и DMA (1,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (216 мг, 0,662 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин под N₂. К реакционной смеси добавляли пиридин-2-амин (29,9 мг, 0,318 ммоль), Pd₂dba₃ (36,4 мг, 0,040 ммоль) и 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (22,96 мг, 0,040 ммоль) и дегазировали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали через слой целита при пониженном давлении и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш), используя 2-3% MeOH в DCM в качестве элюента, с получением 4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-6-(пиридин-2-иламино)пиридазин-3-карбоксамида (26,98 мг, 0,061 ммоль, выход 23,17%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (M+1) *m/z*: 436.0 [M+H]⁺, время удерживания LC 1,34 мин [Метод А].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.35 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H) 4.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

Соединения по следующим примерам получали аналогично получению по примеру 63

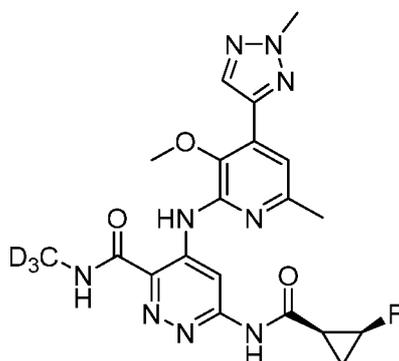


Пример	R	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
64		464.51	465.2	2.01 [B]
65		493.55	494.2	2.07 [B]
66		520.57	521.2	1.43 [A]
67		493.55	494.3	2.13 [B]
68		452.50	453.3	2.22 [B]

Пример №	¹ H ЯМР
64	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12.45 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
65	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12.34 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.2 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (d, J =

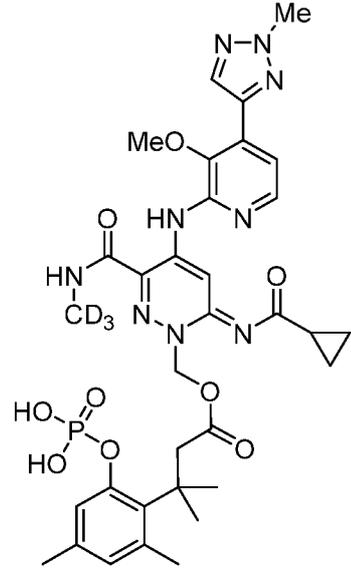
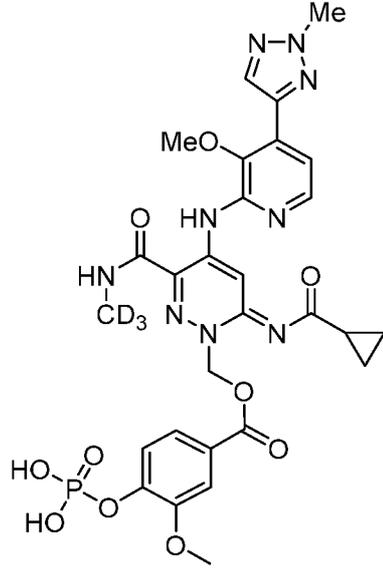
	5.2 Гц, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).
66	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12.32 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.10-3.12 (m, 4H).
67	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12.35 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).
68	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.32 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.20 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 5.20 Гц, 1H), , 6.11 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

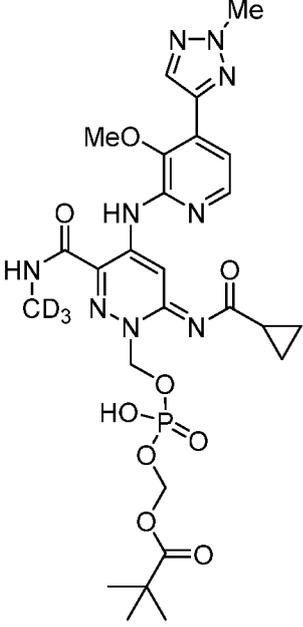
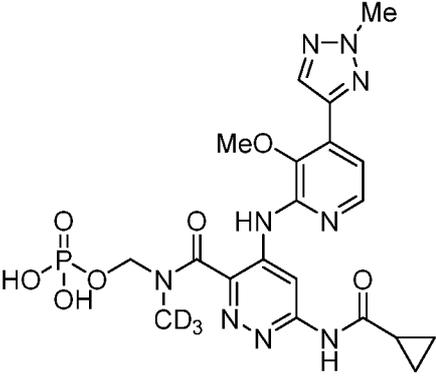
Пример 69

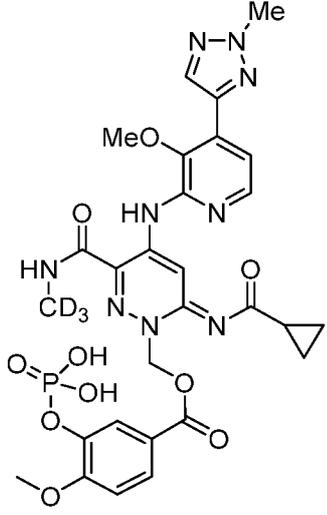


Соединение по примеру 69 получали аналогично примеру 46 из амида, полученного из соответствующей коммерчески доступной карбоновой кислоты, таким же способом, как описано в примере 40, с получением 6-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид, 12 мг, выход 18,46%. MS (M+1) *m/z*: 459.3 (M+H)⁺. Время удерживания LC 1,20 [C]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.29 - 4.65 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 1H) один пик метила скрыт пиком растворителя.

В таблице ниже показаны дополнительные пролекарства (A-I), которые могут быть получены для потенциального усиления определенных свойств соединения по примеру 36.

Про-лекарст во	Структура	Молекулярная масса
A		740,29
B		686,20

Про- лекарст во	Структура	Молекулярная масса
E	 <p>The structure of pro-drug E consists of a central pyrimidopyrimidine core. At the 2-position, there is a methylamino group (-NHMe). At the 4-position, there is a methoxy group (-OMe). At the 6-position, there is a methylamino group (-NHMe). The core is substituted with a methylamino group (-NH-CD₃) at the 2-position, a methylamino group (-NH-CH₂-C(=O)-cyclopropyl) at the 4-position, and a methylamino group (-NH-CH₂-C(=O)-cyclopropyl) at the 6-position. The methylamino group at the 2-position is linked to a phosphate group (-O-CH₂-P(=O)(OH)-O-CH₂-O-C(=O)-C(CH₃)₃).</p>	650,24
F	 <p>The structure of pro-drug F is similar to E, but the phosphate group is a dihydrogen phosphate group (-O-CH₂-P(=O)(OH)₂).</p>	536,17

Про- лекарст во	Структура	Молекулярная масса
I		686,20

Биологические анализы

Следующие анализы использовали для демонстрации активности соединений по изобретению.

Анализ проникновения в головной мозг *in vivo*

Фармакокинетическое исследование проводили с использованием мышей дикого типа C57BL6 (n=3 на эксперимент) для определения воздействия соединений по изобретению на головной мозг и плазму. Соединение вводили перорально в растворе 5% ЭТАНОЛА; 90% PEG 300; 5% TPGS в дозе 5 мл/кг для конечной концентрации 10 мг/кг. Мышей подвергали эвтаназии через 1 час после введения дозы, плазму и головной мозг собирали и замораживали для анализа. Ткани головного мозга гомогенизировали в объеме 1:1 контрольной плазмы мыши C57BL6. Концентрации соединения в плазме и гомогенате головного мозга определяли методом LC-MS.

Модель рассеянного склероза EAE с использованием MOG₁₋₁₂₅: на живых организмах и *ex vivo*

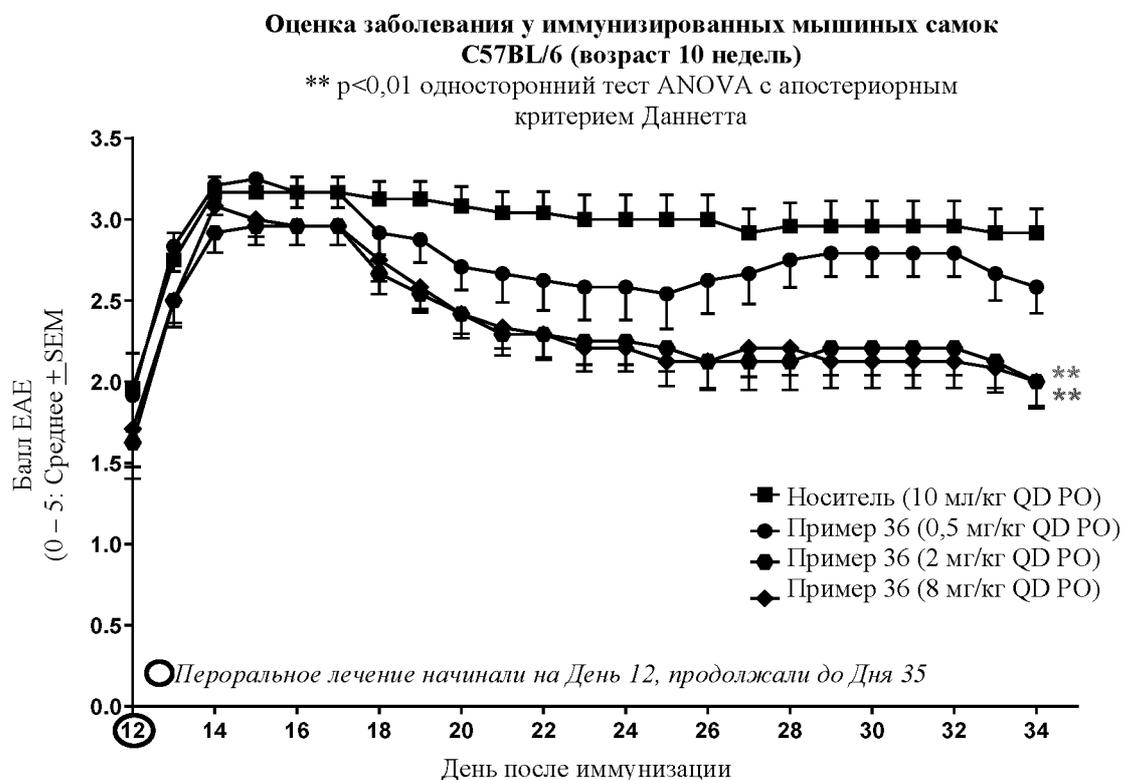
На момент начала исследования возраст мышинных самок C57BL/6J (Jackson Labs #000664) составлял приблизительно 10-11 недель. После по меньшей мере одной недели акклиматизации заболевание индуцировали путем подкожной (SC)

иммунизации эмульсией, содержащей человеческий рекомбинантный миелин-олигодендроцитарный гликопротеин 1–125 (MOG₁₋₁₂₅) в полном адьюванте Фрейнда (в два дорсальных участка инъецировали по 0,1 мл эмульсии на участок). Затем внутрибрюшинно вводили коклюшный токсин (РТХ) (приблизительно через 4 и 24 часа после подкожной (SC) инъекции эмульсии), при этом каждая инъекция содержала одинаковую дозу РТХ. Затем мышей наблюдали на предмет развития заболевания с использованием стандартной оценки клинических проявлений заболевания и распределяли по группам лечения (N=12) приблизительно через 11 дней, при этом лечение один раз в день носителем или тестируемым соединением начинали после начала заболевания. Продолжительность лечения составила 21 день, при этом ежедневно измеряли массу тела и производили оценку клинической картины заболевания. Образцы тканей собирали в разные моменты времени после последней дозы для фармакокинетической оценки уровней содержания соединения в плазме и головном мозге. Кроме того, спинной мозг собирали в разные моменты времени после последней дозы для оценки воспалительных и связанных с мишенью параметров с помощью анализа методом проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и других лабораторных методов. Спинной мозг анализировали *ex vivo* следующим образом:

- Вестерн-блоттинг JESS: мгновенно замороженные образцы тканей гомогенизировали в RIPA с ингибиторами протеазы/фосфатазы и центрифугировали для удаления дебриса. Концентрацию белка измеряли, используя анализ на основе BCA, и лизаты нормализовали до 0,5 мг/мл, смешивали с загрузочным буфером и денатурировали. Затем их анализировали на системе JESS для выявления маркеров воспаления и активации путей. Антитела к pStat1 использовали в разведении 1:50 с контрольным белком (обычно альфа/бета-тубулин в разведении 1:1500).
- Анализ FACS: суспензии отдельных клеток готовили с использованием протокола ABDK компании Miltenyi и делили по количеству панелей. Панели FACS, оценивающие поверхностные маркеры и факторы транскрипции, использовали стандартный протокол (eBioscience Протокол В: One-step protocol: intracellular (nuclear) proteins), и панели, оценивающие pStat1 или другие фосфопротеины, также использовали стандартный протокол (протокол True-Phos компании BioLegend). Оценку цитокинов с помощью FACS проводили путем культивирования клеток в течение 18 часов в среде микроглии + Brefelin-

A + P/S, а затем проводили окрашивание с использованием стандартного протокола (Biolegend CytoFix/Perm или CytoLast) для окрашивания.

Фигура 1: Оценка заболевания в модели EAE MOG₁₋₁₂₅ для примера 36



IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека

После часовой инкубации с соединением цельную кровь человека (полученную с ACD-A в качестве антикоагулянта) стимулировали 1000 Ед/мл рекомбинантного человеческого IFN α A/D (R&D Systems 11200-2) в течение 15 минут. Стимуляцию останавливали добавлением буфера Fix/Lyse (BD 558049). Клетки окрашивали антителом CD3 FITC (BD 555916), промывали и пермеабелизировали на льду с использованием буфера Perm III (BD 558050). Затем клетки окрашивали антителом Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) (BD 612599) в течение 60 минут перед анализом на системе iQue Plus. Уровень экспрессии pSTAT5 количественно оценивали по средней интенсивности флуоресценции после гейтирования CD3-положительной популяции.

Анализ двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2

Краткий обзор

Описанные соединения тестировали в анализе двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2 для оценки их проницаемости и эффлюкс-потенциала субстрата. Соединения (при концентрации 3 мкМ в трех повторностях) инкубировали с клетками Caco-2 в аналитическом буфере при pH 7,4 (содержащем 0,5% раствор бычьего сывороточного альбумина [BSA]) в течение 2 часов при 37°C, а затем экстрагировали для анализа LC-MS для определения их концентрации в реакционных смесях и для вычисления коэффициента проницаемости, коэффициента эффлюкса и степени извлечения.

Материалы и способы

Клетки Caco-2 (кавказская аденокарцинома толстой кишки) получали из Американской коллекции типовых культур (Manassas, Virginia). Модифицированную по способу Дульбекко среду Игла (DMEM), буфер N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновую кислоту (HEPES), заменимые аминокислоты, L-глутамин, пенициллин-G-стрептомицин и инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку (FBS) приобретали у компании GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, California). Планшеты Transwell с 96 лунками (площадь поверхности: 0,11 см²) с поликарбонатной мембраной с размером пор 0,4 мкм и планшеты Transwell с низким связыванием (Low-Binding Transwell Cluster Plates) приобретали у компании Sigma Aldrich (Saint Louis, Missouri). 96-Луночные планшеты с низким связыванием приобретали у компании Corning (Corning, New York). Модифицированный сбалансированный солевой раствор Хэнка (MHBS) готовили путем доведения pH сбалансированного солевого раствора Хэнка (HBSS) с помощью HEPES до 7,4. HBSS, дигоксин и бычий сывороточный альбумин (BSA) приобретали у компании Sigma (Saint Louis, Missouri). Блоки фильтрации (2 мл, 96 лунок) приобретали у компании Whatman (Freiburg, Germany). Все растворители были аналитической степени чистоты.

Подготовка клеток

За четырнадцать (14)-28 дней до анализа клетки Caco-2 высевали на поликарбонатные фильтрующие мембраны в 96-луночные планшеты Transwell с плотностью $1,8 \times 10^5$ клеток/см², приблизительно $2,0 \times 10^4$ клеток на лунку. Клетки выращивали в культуральной среде, состоящей из DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 10 мМ HEPES, 1% заменимых аминокислот, 2 мМ L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина-G и 100 мкг/мл стрептомицина. Культуральную среду заменяли каждые 3 дня, и клетки поддерживали при температуре 37°C,

относительной влажности 95% и в атмосфере 5% CO₂. Непосредственно перед анализом клетки оценивали на образование плотных контактов (см. раздел «Контроль качества» ниже).

Подготовка соединений

Соединения растворяли до 10 мМ в 100% DMSO. После визуального подтверждения полного растворения 10 мМ стоковый раствор соединений вносили в 96-луночный планшет и затем серийно разбавляли в 100% DMSO для создания концентрации 100х стокового раствора 0,3 мМ. Четыре (4) контрольных соединения тестировали наряду с описанными соединениями, их вносили при 100х концентрации 0,3 мМ в четырех повторностях.

Оценка проницаемости

Описанные соединения тестировали в трех повторностях в одном эксперименте при конечной концентрации 3 мкМ. Пассажи клеток, используемые в анализе, соответствуют критериям контроля качества (QC) (см. раздел «Контроль качества» ниже). Исследование проводили с использованием монослоев клеток Caco-2, культивированных в течение 14-28 дней, с числом пассажей клеток от 20 до 80. Аналитический (транспортный) буфер состоял из MHBSS, доведенного до pH 7,4, и 0,5% BSA. Из планшета с 100х соединениями 8 мкл стокового раствора соединений в 100% DMSO добавляли к 800 мкл аналитического буфера, хорошо перемешивали и фильтровали для удаления любого осадка в качестве последней стадии подготовки перед инкубацией образцов. Целевая конечная тестовая концентрация описанных соединений и контрольных соединений составляла 3 мкМ. Фильтрат представлял собой исходный стоковый раствор соединений, который использовали в качестве донорного раствора для анализа (в обоих направлениях). Акцепторным раствором являлся только аналитический буфер.

Непосредственно перед проведением анализа каждый клеточный монослой 3 раза промывали аналитическим буфером для удаления всех следов культуральной среды. Исследования проницаемости инициировали путем добавления 100 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в апикальный отсек Transwell и 200 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в базолатеральный отсек 96-луночного планшета Transwell с низким связыванием (96-well Transwell Low-Binding Cluster Plate). Для обеспечения проницаемости от апикальной стороны к

базолатеральной (A-->B) (направление абсорбции) содержащие буфер соединения или контрольные соединения (1х донорный раствор) помещали в апикальные отсеки (донорные лунки), тогда как только буфер помещали в соответствующие базолатеральные отсеки (акцепторные лунки). Для обеспечения проницаемости от базолатеральной стороны к апикальной (B-->A) (скрытое направление) содержащие буфер соединения или контрольные соединения (1х донорный раствор) помещали в базолатеральные отсеки (донорные лунки), тогда как только буфер помещали в соответствующие апикальные отсеки (акцепторные лунки). Затем Transwell инкубировали в течение 2 часов при 37°C в атмосфере с содержанием 5% CO₂ и относительной влажности 95%. После инкубации 75 мкл удаляли из каждого апикального и базолатерального отсеков и переносили в 96-луночные планшеты с низким связыванием, которые предварительно были загружены 75 мкл/лунку ацетонитрила, содержащего 250 нМ пропранолола, 250 нМ диклофенака и 500 нМ толбутамида в качестве внутренних стандартов. Затем образцы анализировали методом LC-MS/МС для определения концентраций описанных соединений и контрольных соединений.

Анализ аналитических образцов

Концентрации описанных соединений и контрольных соединений в аналитических образцах определяли методом LC-MS/МС. Мультиплексные системы AB Sciex 4500/5500/6500 состояли из 2 комплектов бинарных насосов Shimadzu 20ADvp с контроллерами SCL-20Avp для градиентного элюирования, автосамплера LS1 и тройного квадрупольного масс-спектрометра AB Sciex 4500/5500/6500, работающего в режиме ионизации электрораспылением (ESI). Чтобы получить оптимальные условия SRM для анализа проб, оптимизацию MS/MS для каждого соединения проводили с использованием DiscoveryQuantTM (AB Sciex) с контролем насыщения с помощью 5 мкМ стандартных растворов в смеси метанола и воды (1:1, об./об.), приготовленных из исходных растворов соединений. Оптимизацию проводили с помощью проточно-инжекционного анализа с объемом введения 40 мкл при изократическом элюировании 75% подвижной фазы В (0,2%-й раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и 25% подвижной фазы А (0,2%-й раствор муравьиной кислоты в воде).

Аликвоту образца объемом 5 мкл вводили, а затем разделяли на колонке Kinetex ХВ-С18, 2,6 мкм, 2,1 x 30 мм при градиентном элюировании с использованием подвижной фазы, состоящей из А (0,2%-й раствор муравьиной кислоты в воде) и В (0,2%-й раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле).

Таблица А: Двухнаправленная проницаемость в анализе клеток Сасо-2 – Градиент подвижной фазы для анализа образцов					
Время (сек)	Длительность (сек)	Скорость потока (мл/мин)	Градиент	%А	%В
0	5	0.7	Ступенчатый	98	2
5	25	0.7	Линейный	2	98
30	20	0.7	Ступенчатый	2	98
50	30	0.7	Ступенчатый	98	2

А = 0,2%-й раствор муравьиной кислоты в воде; В = 0,2%-й раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле

DiscoveryQuant® автоматически определяет оптимальную полярность ионизации (положительную или отрицательную), ионы-предшественники и ионы-продукты, потенциал декластеризации и энергию столкновения для описываемых соединений и эталонных соединений. Для анализа образцов использовали оптимизированные условия SRM MS/MS. Для количественного определения использовали отношения площадей пиков описанных соединений или контрольного соединения и внутреннего стандарта. Отношение площадей пиков соединения в дозируемом растворе использовали для определения концентрации соединения в образце.

Анализ данных

Для описанных соединений были получены следующие результаты: коэффициент проницаемости (P_c [нанометров в секунду]), коэффициент эффлюкса и процент извлечения.

Значение P_c рассчитывали по следующему уравнению:

$$P_c = \frac{C_{At} \times V_A}{S \times C_{D0} \times t}$$

где:

C_{At} = концентрация тестируемого соединения в акцепторной лунке по истечении времени t ,

V_A = объем в акцепторной лунке,

S = площадь поверхности мембраны (0,11 см²),

C_{D0} = исходная концентрация тестируемого соединения в донорной лунке,

t = время инкубации.

Коэффициент эффлюкса рассчитывали по формуле:

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = \frac{P_{c(B \rightarrow A)}}{P_{c(A \rightarrow B)}}$$

Извлечение (%) рассчитывали путем выражения общего количества (нмоль) тестируемого соединения, присутствующего в донорных и акцепторных аналитических отсеках в конце времени инкубации (в совокупности) как доли (процент) от общего количества (нмоль) тестируемого соединения, добавленного в донорный отсек перед инкубацией проб. Он был рассчитан по следующему уравнению:

$$\% \text{ Извлечение} = \frac{C_{Dt} \times V_D + C_{At} \times V_A}{C_{D0} \times V_D} \times 100$$

где:

C_{D0} = начальная концентрация тестируемого соединения в донорной лунке,

V_D = объем в донорной лунке,

C_{Dt} = концентрация в донорной лунке по истечении времени t ,

C_{At} = концентрация в акцепторной лунке по истечении времени t ,

V_A = объем в акцепторной лунке.

Контроль качества

Клетки Caco-2 в одном из планшетов Transwell, использованных в день анализа, оценивали на предмет образования плотных контактов с использованием измерения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER). Оценку TEER проводили с использованием вольтметра EVOM (World Precision Instruments, Sarasota, Florida). Каждая лунка планшета Transwell продемонстрировала величину TEER > 600 Ом·см², и пассаж клеток и все планшеты из этой партии нанесения были приняты для анализа.

Четыре (4) контрольных соединения со значениями P_c , охватывающими диапазон проницаемости, тестировали наряду с соединениями, описанными в каждом эксперименте. Критерии приемлемости для этого анализа требуют, чтобы результаты для контрольных соединений при 3 мкМ находились в пределах допустимых исторических диапазонов. Приемлемые диапазоны величин P_c и коэффициентов эффлюкса, наблюдавшиеся исторически для этих 4 контролей, показаны в таблице В.

В этих исследованиях результаты для всех контрольных соединений находились в пределах их соответствующих исторических диапазонов. Таким образом, данные анализа были приняты для анализа данных и оценки соединений, описывающих двунаправленную проницаемость в клетках Caco-2.

Таблица В: Анализ двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2 – Исторические результаты для контрольных соединений			
Соединение	P_c (A→B) (нм/сек)	P_c (B→A) (нм/сек)	Коэффициент эффлюкса
Дигоксин	18 ± 7	265 ± 74	14,7
Надолол	20 ± 9	25 ± 11	1,3
Атенолол	19 ± 8	27 ± 10	1,4
Верапамил	120 ± 20	160 ± 40	1,3

Значения представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение.

P_c = коэффициент проницаемости. A-->B = от апикальной стороны к базолатеральной.

B-->A = от базолатеральной стороны к апикальной

Таблица 2: Данные по активности и проницаемости приведенных в качестве примера соединений в анализе цельной крови человека и анализе проницаемости CACO2.

Номер примера	Цельная кровь человека IFNa pSTAT5 IC ₅₀ (мкМ)	CACO2 (A-B) (нм/сек)	Коэф-т эффлюкса
1	0,26	291	0,8
2	0,03	427	0,8
3	0,22	368	0,7
4	0,29	327	0,6
5	0,06	209	0,9
6	0,02	74	0,9
7	0,39	416	0,4
8	0,23	19	<0,8
9	0,10	140	0,3

10	0,29	340	0,6
11	0,12	97	0,7
12	0,23	173	0,3
13	0,17	251	0,7
14	0,19	446	0,5
15	0,47	63	0,4
16	1,40	392	0,5
17	0,04	282	0,7
18	0,23	654	0,8
19	0,43	188	0,7
20	0,21	170	1,1
21	0,23	336	0,5
22	0,33	511	0,7
23	0,18	295	1,2
24	0,12	330	0,5
25	0,06	19	1,2
26	0,06	334	0,6
27	0,21	205	0,8
28	0,37	280	0,5
29	0,05	379	0,5
30	0,06	299	0,7
31	0,11	313	0,8
32	0,22	195	0,9
33	0,08	345	0,8
34	0,16	209	0,3
35	0,02	429	0,6
36	0,05	328	0,6
37	0,02	494	0,9
38	0,44	330	0,4
39	0,42	188	0,4
40	0,04	259	0,8
41	0,08	339	0,5
42	0,05	287	0,4
43	0,28	134	0,6
44	0,04	246	0,5
45	0,06	58	0,5
46	0,01	381	0,4
47	0,11	340	0,3
48	6,80	301	0,3
49	Пролекарство	-	-
50	0,17	265	0,4
51	0,11	429	0,9
52	0,02	482	0,6
53	0,17	425	0,7
54	0,49	180	0,4
55	0,48	507	0,6
56	0,29	432	0,6
57	0,01	816	0,4

58	0,23	314	0,6
59	0,25	351	0,8
60	0,13	340	0,5
61	0,48	383	0,4
62	0,12	432	0,4
63	0,02	39	<0,4
64	0,25	17	<0,9
65	0,004	117	1,6
66	0,0002	222	0,3
67	0,086	286	0,9
68	0,29	594	0,4
69	0,003	362	0,6

Таблица 3: Отношение измеренных концентраций соединений по примерам в гомогенате головного мозга и плазме через 1 ч после перорального введения соединения в дозе 10 мг/кг массы тела

Номер примера	Отношение концентраций в головном мозге и плазме (мышинной) (1 ч, 10 мг/кг массы тела, перорально)
1	0,7
2	0,1*
3	0,3
4	0,8
5	0,2
7	0,5**
9	0,2
10	0,1
11	0,5
12	0,7
13	0,4
14	0,8
17	0,2***
24	0,2
36	0,8
37	0,1

41	0,3
49	0,6****
62	0,6*****

*Соединение по примеру вводили в виде раствора для внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела.

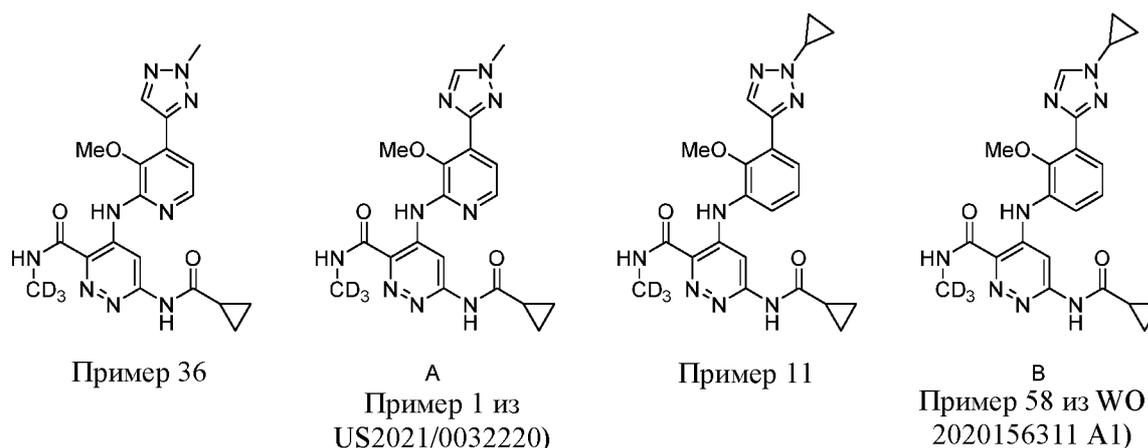
**Соединение по примеру вводили в виде раствора для внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела и воздействия измеряли через 40 минут.

***Соединение по примеру вводили в виде наносуспензии в носителе, содержащем 0,5% Methocel A4M; 0,1% Tween 80; 99,4% воды.

****Соединение по примеру 49 представляет собой пролекарство соединения по примеру 36; таким образом, воздействие измеряли как наблюдаемую концентрацию соединения по примеру 36. Дозирование производили в исходном эквиваленте 5 мг/кг массы тела в виде раствора в носителе: 0,5% Methocel A4M; 0,1% Tween 80; 99,4% воды.

*****Соединение по примеру вводили в виде раствора для внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела, и воздействие измеряли через 90 минут.

Таблица 4: Сравнение профилей проникновения в ЦНС соединений по примерам 36 и 11 и предшествующего уровня техники:



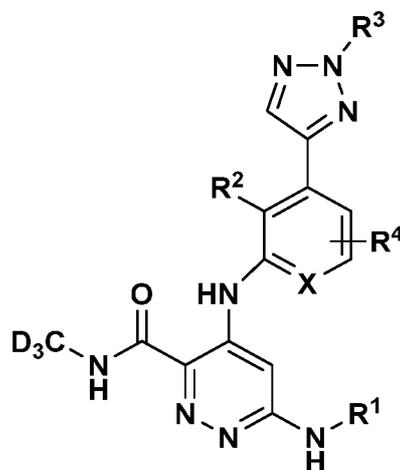
Соединение	Отношение концентраций в головном мозге и плазме (мышинной) (1 ч, 10 мг/кг массы тела, перорально)
Пример 36	0,8
А	0,06
Пример 11	0,5

В	0,02
---	------

Неожиданно было обнаружено, что 1,2,3-замещенные триазольные соединения по изобретению имеют значительно более высокое отношение концентраций в головном мозге и плазме, чем структурно подобные 1,2,4-замещенные триазольные соединения. Таким образом, соединения по изобретению способны проникать через гематоэнцефалический барьер и могут быть полезны для лечения некоторых неврологических расстройств.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой -N- или -CH-;

R¹ представляет собой -C(O)R^{1a}; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b};

R^{1a} представляет собой COOC₁₋₃ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b};

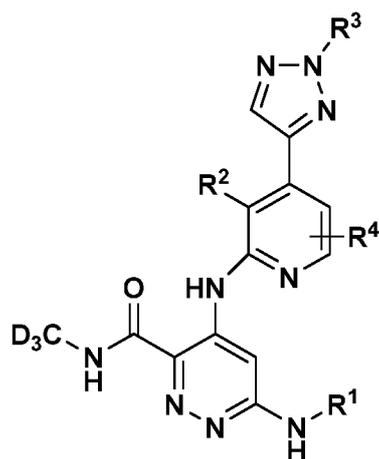
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой OMe или OCHF₂;

R³ представляет собой CD₃, C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)F; и

R⁴ представляет собой водород, галогено, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси или C₃₋₆ циклоалкил.

2. Соединение по п. 1 формулы II



(II)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

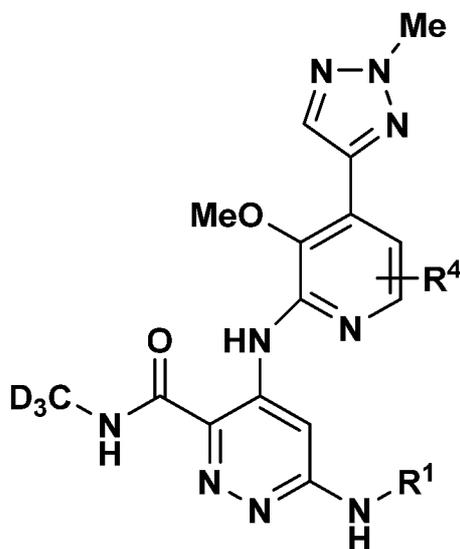
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой OMe или $OCHF_2$.

R^3 представляет собой CD_3 , C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)F$; и

R^4 представляет собой водород, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкил.

3. Соединение по п. 2



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

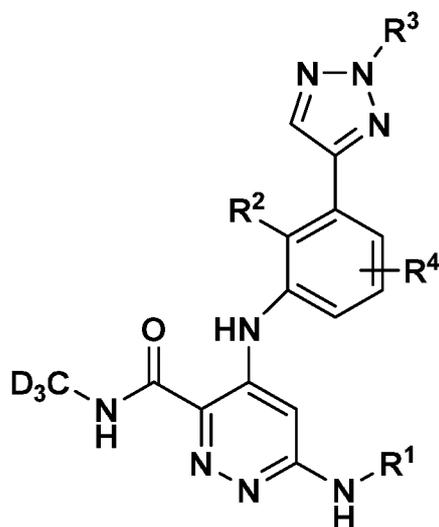
R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, F или CH_3 .

4. Соединение по п. 2 формулы III



(III)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

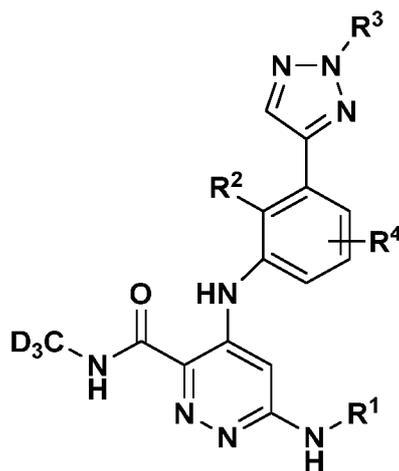
R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой OMe или $OCHF_2$;

R^3 представляет собой CD_3 , C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)F$; и

R^4 представляет собой водород, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкил.

5. Соединение по п. 4



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$; или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом каждый гетероцикл замещен 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $COOC_{1-3}$ алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом указанная циклоалкильная группа замещена 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} независимо при каждом появлении представляет собой F или C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой водород, F или CH_3 .

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:

6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-6-[[6-метоксипиридазин-3-ил]амино]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{{5-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[[пиридин-2-ил]амино]пиридазин-3-карбоксамид,

метил N-(5-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-6-[[²H3]метилкарбамоил]пиридазин-3-ил)карбамат,

6-[[1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил]амино]-4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

4-{{2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метил-6-[[1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фтор-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-этил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-({3-[2-(2-фторэтил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метоксифенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-({3-[2-(2,2-дифторэтил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]-2-метоксифенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{2-метокси-5-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метокси-5-метилфенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{{5-хлор-3-(2-этил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-6-циклопропанамидо-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{5-фтор-2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{3-(5-этил-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{5-этил-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{{6-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
метил 3-({6-циклопропанамидо-3-[(²H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-4-метокси-5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат,

6-циклопропанамидо-4-({2-метокси-3-[2-(²H3)метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил]фенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2,5-диметокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(2-циклопропил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метил-6-[2-оксо-3-(пропан-2-ил)имидазолидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
этил N-(5-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-6-(²H3)метилкарбамоил]пиридазин-3-ил)карбамат,
6-[(1S,2R)-2-фторциклопропанамидо]-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[4-циклопропил-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-(2,2-дифторциклопропанамидо)-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-[(азетидин-1-карбонил)амино]-4-{[2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

6-циклопропанамидо-4-({2-метокси-3-[2-(оксетан-3-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил]фенил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-(2-циклобутил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксифенил]амино}-6-циклопропанамидо-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-(2,2-диметилциклопропанамидо)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2-(дифторметокси)-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-[(диметилкарбамоил)амино]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-(4-фторбутанамидо)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[3-(дифторметокси)-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
{[(6E)-6-(циклопропанкарбонилимино)-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-3-(²H3)метилкарбамоил]-1,6-дигидропиридазин-1-ил]метокси} фосфоновая кислота,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
6-[(1R,2R)-2-этилциклопропанамидо]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил]амино}-6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-{[метил(пропан-2-ил)карбамоил]амино} пиридазин-3-карбоксамид,
6-{[этил(метил)карбамоил]амино}-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-ил]амино}-6-[(диметилкарбамоил)амино]-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,

пропан-2-ил 3-({6-циклопропанамидо-3-[(²H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-4-метокси-5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат,
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-5-(метоксиметил)-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[6-фтор-3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-({3-метокси-4-[2-(²H3)метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил]пиридин-2-ил}амино)-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-[(пиридин-2-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид,
6-[(2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метил-6-{[5-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид,
6-{[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-[(1,5-диметил-1H-пирозол-3-ил)амино]-4-{[3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-N-(²H3)метилпиридазин-3-карбоксамид, и
6-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)-4-((3-метокси-6-метил-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид.

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

8. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по п. 6 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

9. Способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, при этом заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание.
10. Способ по п. 9, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS или рассеянный склероз.
11. Способ по п. 10, где рассеянный склероз представляет собой RMS и/или прогрессирующий MS, включая CIS, неврит зрительного нерва или оптиконевромиелит.