



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117092** (13) **C2**  
(51) МПК (2018.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
A61P 35/00

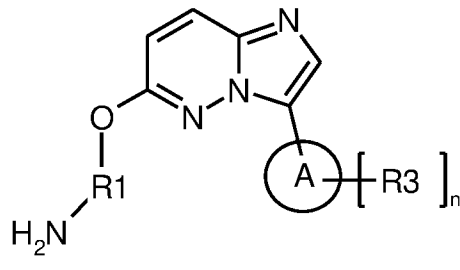
МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2014 03426</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>05.09.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.06.2018</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11 180 129.6, 11 182 440.5, 12 179 902.7</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>06.09.2011, 23.09.2011, 09.08.2012</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP, EP, EP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.09.2014, Бюл.№ 17</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2018, Бюл.№ 12</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2012/067264, 05.09.2012</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Айс Кнут (DE), Пюлер Флоріан (DE/US), Цорн Людвіг (DE), Шольц Арне (DE), Лінау Філіп (DE), Гнот Марк Йєан (NL/DE), Бьомер Ульф (DE), Гюнтер Юдіт (DE), Хітчок Маріон (DE)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2007147646 A1, 27.12.2007 US 2007093490 A1, 26.04.2007 WO 2008030579 A2, 13.03.2008</b></p>
--	---

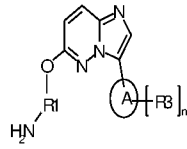
**(54) АМІНОЗАМІЩЕНІ ІМІДАЗОПІРИДАЗИНИ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується амінозаміщених імідазопіридазинових сполук загальної формули (I):



в якій А, R1, R3 і n є такими, як визначено в формулі винаходу, способів одержання зазначених сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, і застосування зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативного порушення і/або порушення ангіогенезу, як єдиного засобу або в комбінації з іншими діючими речовинами.

**UA 117092 C2**



Даний винахід відноситься до амінозаміщених імідазопіридазинових сполук загальної формули (I), як описано і визначено в даній заявці, до способів одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, до застосування зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативного порушення і/або порушення ангиогенезу, а також до проміжних сполук, придатних для одержання зазначених сполук.

Передумови створення винаходу

Даний винахід відноситься до хімічних сполук, які інгібують MKNK1 кіназу (також відома як кіназа, що взаємодіє з МАП кіназою, Mnk1) і MKNK2 кіназу (також відома як кіназа, що взаємодіє з МАП кіназою, Mnk2). Кінази MKNK людини містять групу з чотирьох білків, які кодуються двома генами (Генні символи: MKNK1 і MKNK2) шляхом альтернативного сплайсингу. У b-форм відсутній МАП кіназу-зв'язувальний домен, розташований на C-конці. Каталітичні домени MKNK1 і MKNK2 є дуже схожими і містять єдиний ДФД (Asp-Phe-Asp) мотив в субдомени VII, який звичайно представляє собоюДФГ (Asp-Phe-Gly) в інших протеїнкіназах і передбачається, що вони змінюють зв'язування АТФ [Jauch et al., Structure 13, 1559-1568, 2005 and Jauch et al., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a зв'язується з і активується за допомогою ERK і p38 МАП кіназ, а не тільки за допомогою JNK1. MKNK2a зв'язується з і активується тільки за допомогою ERK. MKNK1b має низьку активність при всіх умовах і MKNK2b має базальну активність незалежно від ERK або p38 МАП кінази. [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008].

MKNKs були показані, щоб фосфорилувати еукаріотичний фактор ініціації 4E (eIF4E), гетерогенний ядерний РНК-зв'язувальний білок A1 (hnRNP A1), фактор сплайсинга, асоційований з білком, що зв'язує поліпіримідиновий тракт (PSF), цитоплазматична фосфоліпаза A2 (сPLA2) і Sprouty 2 (hSPRY2) [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008].

eIF4E представляє собою онкоген, який посилюється у багатьох ракових захворюваннях і фосфорилується виключно за допомогою білків MKNKs, як показано за допомогою досліджень на нокаутних мишах [Konicek et al., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E відіграє ключову роль у забезпеченні трансляції клітинних мРНК. eIF4E зв'язує 7-метилгуанозин кеп на 5' кінці клітинних мРНК і доставляє їх до рибосоми, як частини eIF4F комплексу, що також містить eIF4G і eIF4A. Хоча всі кепування мРНК потребують eIF4E для трансляції, пул мРНК є виключно залежним від підвищеної eIF4E активності для трансляції. Ці так звані "слабкі мРНК", як правило, транскрибуються менш ефективно внаслідок їх довгої і складної 5'UTR області, і вони кодують білки, що мають важливе значення у всіх аспектах злякості, включаючи VEGF, FGF-2, с-Мус, циклін D1, сурвівін, BCL-2, MCL-1, MMP-9, гепараназу тощо. Експресія і функція eIF4E підвищується у множинних ракових пухлинах людини і безпосередньо пов'язана з прогресуванням захворювання [Konicek et al., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 і MKNK2 представляють собою кінази, відомі для фосфорилування eIF4E в Ser209. Загальні швидкості трансляції не піддаються впливу eIF4E фосфорилування, але було припущення, що eIF4E фосфорилування сприяє утворенню полісоми (тобто декілька рибосом на одній мРНК), що, наприкінці забезпечує більш ефективну трансляцію "слабких мРНК" [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]. Альтернативно, фосфорилування eIF4E білками MKNK може полегшити eIF4E вивільнення з 5' кепу так що 48S комплекс у змозі рухатися по "слабкій мРНК", щоб локалізувати ініціувальний кодон [Blagden SP і Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. Відповідно, підвищене eIF4E фосфорилування дає поганий прогноз у хворих з недрібноклітинним раком легенів [Yoshizawa et al., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Більш того, дані вказують на функціональну роль MKNK1 в канцерогенезі, як надекспресію конститутивно активної MKNK1, але не кіназа-мертвої MKNK1, у фібробластах ембріону миші прискорює утворення пухлини [Chrestensen C. A. et al., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]. Крім того, підвищене фосфорилування і активність MKNK білків співвідноситься з надекспресією HER2 при раку молочної залози [Chrestensen, C. A. et al., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]. Конститутивно активна, але не кіназа-мертва MKNK1 також прискорювали ріст пухлини в моделі, використовуючи Ер-Мус трансгенні гематопоетичні стовбурові клітини, щоб продукувати пухлини у мишей. Були досягнуті порівняні результати, коли аналізували eIF4E, що несе

S209D мутацію. S209D мутація імітує фосфорилування в MKNK1 сайті фосфорилування. У той же час форма eIF4E, що не піддається фосфорилуванню знижувала ріст пухлини [Wendel HG, et al., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. Селективний MKNK інгібітор, який блокує eIF4E фосфорилування, викликає апоптоз і пригнічує проліферацію і ріст ракових клітин на м'якому агарі *in vitro*. Цей інгібітор також пригнічує розростання метастазів в легені експериментальної меланоми B16 і ріст підшкірних ксенотрансплантатних пухлин HCT116 карциноми товстої кишки без впливу на масу тіла [Kopisek et al., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]. У кінцевому підсумку викладеного вище eIF4E фосфорилування внаслідок MKNK активності білка може стимулювати проліферацію клітин і виживання, і є критичним для злоякісного перетворення. Інгібування MKNK активності може забезпечити більш піддатливий терапевтичний підхід у лікуванні раку.

WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) відноситься до заміщених імідазо[1,2-*b*]піридазинів як інгібіторів кінрази, зокрема PKC (протеїнкінази C) інгібіторів, зокрема PKC тета-інгібіторів.

WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) відноситься до гетероциклічних сполук, придатних як інгібіторів протеїнкінази, що активується Мітогенами (МАРК)/протеїнкінази, що регулюється Позаклітинними сигналами (Erg) Кінрази (скорочено "МПК (англ. MEK)"). Зокрема, WO 2007/025090 A2 серед іншого відноситься до імідазо[1,2-*b*]піридазинів.

WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) відноситься до конденсованих гетероциклів як інгібіторів тирозинкінази лімфоцит специфічного білка (скорочено "LCK"). Зокрема, WO 2007/013673 A1 серед іншого відноситься до імідазо[1,2-*b*]піридазинів.

WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG) відноситься до оксо-заміщених імідазо[1,2-*b*]піридазинів, як інгібіторів кінрази, зокрема PKC (протеїнкіназа C) інгібіторів, зокрема PKC тета-інгібіторів.

WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.) відноситься до похідних діазолодіазину як інгібіторів кінрази. Зокрема, WO 2008/025822 A1 серед іншого відноситься до імідазо[1,2-*b*]піридазинів як інгібіторів кінрази, зокрема інгібіторів кінрази, що індукуює Т-клітини (скорочено "Itk").

WO 2008/030579 A2 (Biogen Idec MA Inc.) відноситься до модуляторів кінрази, яка асоціюється з рецептором інтерлейкін-1 (IL-1) (скорочено "IRAK"). Зокрема, WO 2008/030579 A2 відноситься серед іншого до імідазо[1,2-*b*]піридазинів.

WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.) серед іншого відноситься до похідних імідазо[1,2-*b*]піридазину як інгібіторів протеїнкінази, зокрема інгібіторів PIM кінрази.

WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) відноситься до імідазопіридазинів як інгібіторів протеїнкінази, такої як родина PIM кіназ.

US 4,408,047 (Merck & Co., Inc.) серед іншого відноситься до імідазопіридазинів, що мають 3-аміно-2-OR-пропокси замісник, який має бета-адренергічну блокувальну активність.

WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) відноситься до інгібіторів відносно с-Jun N-кінцевої кінрази, що містять сполуки які, серед іншого, представляють собою імідазо[1,2-*b*]-піридазини.

WO 2008/052734 A1 (Novartis AG) відноситься до гетероциклічних сполук як протизапальних засобів. Зокрема зазначені сполуки представляють собою, серед іншого, імідазо[1,2-*b*]піридазини. Сполуки є придатними для лікування захворювань, опосередкованих ALK-5 і/або ALK-4 рецептором, і також є придатними для лікування захворювань, опосередкованих PI3K рецептором, JAK-2 рецептором і TRK рецептором.

WO 2008/072682 A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited) відноситься до похідного імідазо[1,2-*b*]піридазину, який має інгібувальну дію на продукування TNF-альфа, має вплив в патологічній моделі запалювального захворювання і/або аутоімунного захворювання.

WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.) відноситься до аналогів 6-аміноімідазо[1,2-*b*]піридазину як інгібіторів Rho-кіназа для лікування глаукоми і внутрішньоочної гіпертензії.

WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) відноситься до конденсованих гетероциклічних похідних. Вибрані сполуки є ефективними для профілактики і лікування захворювань, таких як захворювання фактору росту гепатоцитів ("HGF").

У J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614, представлена стаття з назвою "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", і розкриває, серед іншого, імідазо[1,2-*b*]піридазини як

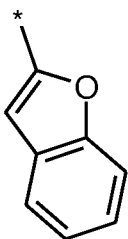
інгібіторні структури, що застосовують в описаному там дослідженні.

В J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628, представлена стаття з назвою "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", і розкриває, серед іншого, в таблиці 1,  
5 деякі специфічні імідазо[1,2-b]піридазини як сполуки, ідентифіковані як МКНК-1 інгібітори.

В Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849-1857 представлена стаття з назвою "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", і розкриває,  
10 серед іншого, що відомий протигрибковий засіб Церкоспорамід є інгібітором МКНК1.

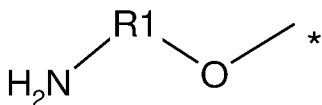
Тим не менш, існуючий рівень техніки, описаний вище, не описує специфічні амінозаміщені імідазопіридазинові сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в даній заявці, тобто імідазо[1,2-b]піридазинільну частину, що  
несе:

15 - в її 3-положенні, бензо[b]фурильну групу структури:



в якій \* показує місце приєднання зазначеної бензо[b]фурильної групи із залишком молекули, тобто показано 2-положення бензо[b]фурильної групи;

20 - в її 6-положенні, групу структури:



в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули, з в якій R1 представляє собою лінійну С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл-групу, яка за вибором замінена, як визначено в даній заявці;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш, як описано і визначено в даному описі, і як надалі відноситься до "сполук згідно з даним винаходом", або їх фармакологічної активності.

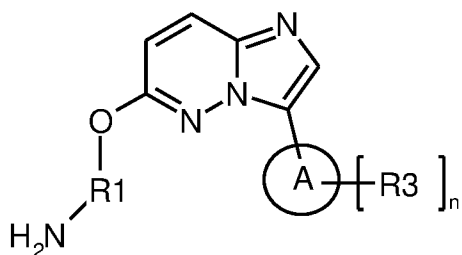
30 Було винайдено, і це складає основу відповідно до даного винаходу, що зазначені сполуки згідно з даним винаходом мають дивовижні й вигідні властивості.

Зокрема, несподівано було встановлено, що зазначені сполуки згідно з даним винаходом ефективно інгібують МКНК-1 кіназу і внаслідок цього можуть бути застосовані для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, неадекватними клітинними імунними реакціями, або неадекватними клітинними запальними реакціями, зокрема в яких неконтрольований ріст, проліферація і/або виживання клітин, неадекватні клітинні імунні реакції, або неадекватні клітинні запальні реакції опосередковані МКНК-1 кіназою, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини,  
40 урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Опис винаходу

Відповідно до першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) :

50



(I)

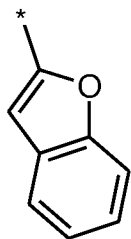
в якій:

5 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

10 атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R замісника, групи -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';



представляє собою:



20

групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

25 атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, групи -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30

R представляє собою замісник, вибраний з:

35 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членної гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

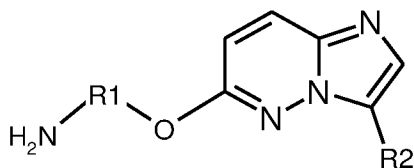
40

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

n представляє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.  
 Згідно з варіантом здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

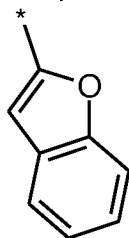


5 (Ia)  
 в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

10 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R',  
 15 -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 представляє собою:



групу;

20 в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

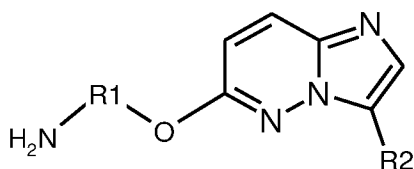
25 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30 R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

35 Згідно з варіантом здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)  
 в якій:

40 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка представляє собою:

- заміщену, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

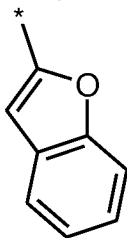
- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

5 і який представляє собою:

- за вибором заміщений, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з: атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 представляє собою:



групу;

15

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

20 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

25

R представляє собою замісник, вибраний з:

30 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членного гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R',

30

35 -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

35

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

40

Поняття, зазначені в даному описі переважно мають наступні значення:

Поняття "атом галогену", "гало-" або "Гал-" слід розуміти як таке, що означає атом фтору, хлору, бромю або йоду, переважно фтору, хлору, бромю або йоду. Згідно з варіантом здійснення, поняття "атом галогену", "гало-" або "Гал-" слід розуміти як таке, що означає атом фтору. Згідно з варіантом здійснення, поняття "атом галогену", "гало-" або "Гал-" слід розуміти як таке, що означає атом хлору.

45

Поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізо-пентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутил, 1-етилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, або 1,2-диметилбутил групу або їх ізомер. Зокрема, зазначена група має 1, 2, 3 або 4 атоми

50



вуглецю ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл"), наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил групи, більш конкретно 1, 2 або 3 атоми вуглецю ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл"), наприклад, метил, етил, n-пропіл- або ізо-пропіл групи.

5 Поняття "лінійний C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, що містить 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, етил, n-пропіл, n-бутил, n-пентил, або n-гексил. Зокрема, зазначена група має 2, 3, 4 або 5 атомів вуглецю ("лінійний C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл"), наприклад, етил, n-пропіл, n-бутил або n-пентил група. Альтернативно, зазначена група має 2, 3 або 4 атоми вуглецю ("лінійний C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл"), наприклад, етил, n-пропіл або n-бутил група. Альтернативно, зазначена група має 2 або 3 атоми вуглецю ("лінійний C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл"), наприклад, етил або n-пропіл група.

15 Поняття "розгалужений C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-" слід розуміти як переважно таке, що означає розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, що містить 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізо-пентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутил, 1-етилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, або 1,2-диметилбутил групи або їх ізомер. Зокрема, зазначена група має 3, 4 або 5 атомів вуглецю ("розгалужений C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл"), наприклад, ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізо-пентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл. Зокрема, зазначена група має 3 або 4 атоми вуглецю ("розгалужений C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл"), наприклад, ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил групи, більш конкретно 3 атоми вуглецю (розгалужений "C<sub>3</sub>-алкіл"), наприклад, ізо-пропіл групи.

25 Поняття "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, в якій поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" визначено вище, і в якій один або декілька атомів водню є заміщеними атомом галогену, однаково або по-різному, тобто один атом галогену є незалежним від іншого. Згідно з варіантом здійснення, зазначень атом галогену представляє собою F. Зазначена гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл група представляє собою, наприклад, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Згідно з варіантом здійснення, зазначень атом галогену представляє собою Cl. Зазначена гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл група представляє собою, наприклад, -CCl<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.

35 Поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну, розгалужену або циклічну, насичену, одновалентну, вуглеводневу групу формули -O-алкіл, в якій поняття "алкіл" визначено вище, наприклад, метокси, етокси, n-пропокси, ізо-пропокси, цикло-пропокси, n-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, цикло-бутокси пентокси, ізо-пентокси, або n-гексокси групи або їх ізомер.

40 Поняття "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню є заміщеними, однаково або по-різному, атомом галогену. Зокрема, зазначень атом галогену представляє собою F. Зазначена гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи представляє собою, наприклад, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, або -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

45 Поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну алкільну групи, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню є заміщеними, однаково або по-різному, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупою, як визначено вище, наприклад, метоксиалкіл, етоксиалкіл, пропілоксиалкіл, ізо-пропоксиалкіл, бутоксиалкіл, ізо-бутоксиалкіл, трет-бутоксиалкіл, втор-бутоксиалкіл, пентилоксиалкіл, ізо-пентилоксиалкіл, гексилоксиалкіл групи, в якій поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" визначено вище, або їх ізомер.

55 Поняття "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну групи, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню є заміщеними, однаково або по-різному, атомом галогену. Зокрема, зазначень атом галогену представляє собою F. Зазначена гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілбная групи представляє собою, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

60 Поняття "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, одновалентну вуглеводневу групи, яка містить один або декілька подвійних

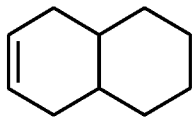
зв'язків, і яка має 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атоми вуглецю ("C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкеніл"), слід розуміти, що у випадку, у якому зазначена алкенільна група містить більш ніж один подвійний зв'язок, то зазначені подвійні зв'язки можуть бути виділені з, або  
 5 спряжені один з іншим. Зазначена алкенільна група представляє собою, наприклад, вініл, аліл, (E)-2-метилвініл, (Z)-2-метилвініл, гомоаліл, (E)-бут-2-еніл, (Z)-бут-2-еніл, (E)-бут-1-еніл, (Z)-бут-1-еніл, пент-4-еніл, (E)-пент-3-еніл, (Z)-пент-3-еніл, (E)-пент-2-еніл, (Z)-пент-2-еніл, (E)-пент-1-еніл, (Z)-пент-1-еніл, гекс-5-еніл, (E)-гекс-4-еніл, (Z)-гекс-4-еніл, (E)-гекс-3-еніл, (Z)-гекс-3-еніл, (E)-гекс-2-еніл, (Z)-гекс-2-еніл, (E)-гекс-1-еніл, (Z)-гекс-1-еніл, ізопропеніл, 2-метилпроп-2-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл,  
 10 (E)-1-метилпроп-1-еніл, (Z)-1-метилпроп-1-еніл, 3-метилбут-3-еніл, 2-метилбут-3-еніл, 1-метилбут-3-еніл, 3-метилбут-2-еніл, (E)-2-метилбут-2-еніл, (Z)-2-метилбут-2-еніл, (E)-1-метилбут-2-еніл, (Z)-1-метилбут-2-еніл, (E)-3-метилбут-1-еніл, (Z)-3-метилбут-1-еніл, (E)-2-метилбут-1-еніл, (Z)-2-метилбут-1-еніл, (E)-1-метилбут-1-еніл, (Z)-1-метилбут-1-еніл, 1,1-диметилпроп-2-еніл, 1-етилпроп-1-еніл, 1-пропілвініл, 1-ізопропілвініл, 4-метилпент-4-еніл, 3-метилпент-4-еніл, 2-метилпент-4-еніл, 1-метилпент-4-еніл, 4-метилпент-3-еніл, (E)-3-метилпент-3-еніл, (Z)-3-метилпент-3-еніл, (E)-2-метилпент-3-еніл, (Z)-2-метилпент-3-еніл, (E)-1-метилпент-3-еніл, (Z)-1-метилпент-3-еніл, (E)-4-метилпент-2-еніл, (Z)-4-метилпент-2-еніл, (E)-3-метилпент-2-еніл, (Z)-3-метилпент-2-еніл, (E)-2-метилпент-2-еніл, (Z)-2-метилпент-2-еніл, (E)-1-метилпент-2-еніл, (Z)-1-метилпент-2-еніл, (E)-4-метилпент-1-еніл, (Z)-4-метилпент-1-еніл, (E)-3-метилпент-1-еніл, (Z)-3-метилпент-1-еніл, (E)-2-метилпент-1-еніл, (Z)-2-метилпент-1-еніл, (E)-1-метилпент-1-еніл, (Z)-1-метилпент-1-еніл, 3-етилбут-3-еніл, 2-етилбут-3-еніл, 1-етилбут-3-еніл, (E)-3-етилбут-2-еніл, (Z)-3-етилбут-2-еніл, (E)-2-етилбут-2-еніл, (Z)-2-етилбут-2-еніл, (E)-1-етилбут-2-еніл, (Z)-1-етилбут-2-еніл, (E)-3-етилбут-1-еніл, (Z)-3-етилбут-1-еніл, 2-етилбут-1-еніл,  
 25 (E)-1-етилбут-1-еніл, (Z)-1-етилбут-1-еніл, 2-пропілпроп-2-еніл, 1-пропілпроп-2-еніл, 2-ізопропілпроп-2-еніл, 1-ізопропілпроп-2-еніл, (E)-2-пропілпроп-1-еніл, (Z)-2-пропілпроп-1-еніл, (E)-1-пропілпроп-1-еніл, (Z)-1-пропілпроп-1-еніл, (E)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-3,3-диметилпроп-1-еніл, (Z)-3,3-диметилпроп-1-еніл, 1-(1,1-диметилетил)етеніл, бута-1,3-дієніл, пента-1,4-дієніл, гекса-1,5-дієніл, або групу метилгексадієніл. Зокрема, зазначена група представляє собою вініл або аліл.

Поняття "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл" слід розуміти як переважно таке, що означає лінійну або розгалужену, одновалентну вуглеводневу групу, яка містить одну або декілька потрійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атоми вуглецю  
 35 ("C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкініл"). Зазначена C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінільна група представляє собою, наприклад, етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, пент-1-ініл, пент-2-ініл, пент-3-ініл, пент-4-ініл, гекс-1-ініл, гекс-2-ініл, гекс-3-ініл, гекс-4-ініл, гекс-5-ініл, 1-метилпроп-2-ініл, 2-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-2-ініл, 3-метилбут-1-ініл, 1-етилпроп-2-ініл, 3-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-4-ініл, 1-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-3-ініл, 1-метилпент-3-ініл, 4-метилпент-2-ініл, 1-метилпент-2-ініл, 4-метилпент-1-ініл, 3-метилпент-1-ініл, 2-етилбут-3-ініл, 1-етилбут-3-ініл, 1-етилбут-2-ініл, 1-пропілпроп-2-ініл, 1-ізопропілпроп-2-ініл, 2,2-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-2-ініл, або 3,3-диметилбут-1-ініл група. Зокрема, зазначена алкінільна група представляє собою етиніл, проп-1-ініл, або проп-2-ініл.  
 45

Поняття "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл" слід розуміти як таке, що означає насичене, одновалентне, моно-, або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю ("C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл"). Зазначена C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільна група представляє собою, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл або циклодецил, або біциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, пергідропенталеніленове або декалінове кільце. Зокрема, зазначена група має 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю ("C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл"), наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Зокрема, зазначена група має 4, 5, або 6 атомів вуглецю ("C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл"), наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил.  
 50

Поняття "C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкеніл" слід розуміти як переважно таке, що означає одновалентну, моно-, або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю і один, два, три або чотири подвійних зв'язки, у сполученні або ні, як дозволяє розмір зазначеного циклоалкенільного кільця. Зазначена C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкенільна група представляє собою, наприклад, моноциклічне вуглеводневе  
 60

кільце, наприклад, циклобутеніл, циклопентеніл, або циклогексеніл або біциклічний вуглеводень, наприклад:



5

Поняття “від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл”, слід розуміти як таке, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька що містять гетероатом груп, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sub>a</sub>, в якій R<sup>a</sup> представляє собою атом водню, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- або гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу; може бути можливим для зазначеної гетероциклоалкільної групи, що вона пов'язана із залишком молекули через будь-який один з атомів вуглецю або, якщо є в наявності, атом азоту.

10

Зокрема, зазначень від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл може містити 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька із зазначених вище груп, що містять гетероатом (“від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл”), більш конкретно зазначень гетероциклоалкіл може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька з зазначених вище груп, що містять гетероатом (“від 5- до 6-членний гетероциклоалкіл”).

15

Зокрема, не обмежуючись ними, зазначень гетероциклоалкіл може представляти собою 4-членне кільце, таке як азетидиніл, оксетаніл, або 5-членне кільце, таке як тетрагідрофураніл, діоксолініл, піролідиніл, піролідиноніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піролініл, або 6-членне кільце, таке як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, або тритіаніл, або 7-членне кільце, таке як, наприклад діазепінільне кільце. За вибором, зазначень гетероциклоалкіл може бути бензоконденсованим.

20

Зазначень гетероцикліл може бути біциклічним, таким як, не обмежуючись ними, 5,5-членне кільце, наприклад, гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ільне кільце, або 5,6-членне біциклічне кільце, наприклад, гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ільне кільце.

25

Як зазначено вище, зазначене кільце, що містить атом азоту може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, такі як, не обмежуючись ними, 2,5-дигідро-1H-піроліл, 4H-[1,3,4]тіадіазиніл, 4,5-дигідрооксазоліл, або 4H-[1,4]тіазинільне кільце, наприклад, або, воно може бути бензоконденсованим, таким як, наприклад, не обмежуючись ними, дигідроізохінолінільне кільце.

30

Поняття “від 4- до 10-членний гетероциклоалкеніл”, слід розуміти як таке, що означає ненасичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатом, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sub>a</sub>, в якій R<sup>a</sup> представляє собою атом водню, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- або гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- група; для зазначеної гетероциклоалкенільної групи може бути можливим бути зв'язаною із залишком молекули через будь-який один з атомів вуглецю або, якщо є в наявності, атом азоту. Приклади зазначеного гетероциклоалкенілу можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад, 4H-піраніл, 2H-піраніл, 3H-діазиририл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, [1,3]диоксолил, 4H-[1,3,4]тіадіазиніл, 2,5-дигідрофураніл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідротіофеніл, 2,3-дигідротіофеніл, 4,5-дигідрооксазоліл, або 4H-[1,4]тіазиніл групу, або, він може бути бензоконденсованим.

35

Поняття “арил” слід розуміти як переважно таке, що означає одновалентне, ароматичне або частково ароматичне, моно-, або би- або трициклічне вуглеводневе кільце, що має 6, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю (“C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил” група), зокрема кільце, що має 6 атомів вуглецю (“C<sub>6</sub>-арил” група), наприклад, фенільна група; або біфенільна група, або кільце, що має 9 атомів вуглецю (“C<sub>9</sub>-арил” група), наприклад, інданільна або інденільна група, або кільце, що має 10 атомів вуглецю (“C<sub>10</sub>-арил” група), наприклад, тетралініл, дигідронафтильна, або нафтильна група, або кільце, що має 13 атомів вуглецю, (“C<sub>13</sub>-арил” група), наприклад, флуоренільна група, або кільце, що має 14 атомів вуглецю, (“C<sub>14</sub>-арил” група), наприклад, антранільна група.

45

Поняття “гетероарил” розуміють як переважно таке, що означає одновалентну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну ароматичну кільцеву систему, яка має 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів (“від 5- до 14-членна гетероарильна” група), зокрема 5 або 6 або 9 або 10 атомів, і яка містить щонайменше один гетероатом, який

55

може бути однаковим або різним, зазначень гетероатом є таким як кисень, азот або сірка, і крім того, у кожному випадку може бути бензоконденсованим. Зокрема, гетероарил вибраний з тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, тіа-4Н-піразоліл тощо, і їх бензопохідні, такі як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, тощо; або піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, тощо, і їх бензопохідні, такі як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, тощо; або азоциніл, індолізініл, пуриніл, тощо, і їх бензопохідні; або циннолініл, фталазініл, хіназолініл, хіноксалиніл, нафтпіридил, птеридиніл, карбазоліл, акридиніл, феназініл, фенотіазініл, феноксазініл, ксантеніл, або оксепініл, тощо.

Загалом, і якщо не зазначене інше, гетероарильні або гетероарилєнові радикали включають всі можливі їх ізомерні форми, наприклад, їх позиційні ізомери. Таким чином, для деякого ілюстративного необмежувального прикладу, поняття піридиніл або піридинілен включає піридин-2-іл, піридин-2-ілен, піридин-3-іл, піридин-3-ілен, піридин-4-іл і піридин-4-ілен; або поняття тієніл або тієнілен включає тієн-2-іл, тієн-2-ілен, тієн-3-іл і тієн-3-ілен.

Поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", що застосовують по всьому тексту, наприклад, в контексті визначення "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси", або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси" слід розуміти як таке, що означає вуглеводневу групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначене поняття "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; зокрема C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; більш конкретно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; у випадку "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси" ще більш конкретно C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Подібним чином, застосовне в даному описі, поняття "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", що застосовують по всьому тексту, наприклад, в контексті визначень "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-", "лінійний C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл" і "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл", слід розуміти як таке, що означає вуглеводневу групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначене поняття "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; зокрема C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Крім того, застосовне в даному описі, поняття "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", що застосовують по всьому тексту, наприклад, у контексті визначення "розгалужений C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл", слід розуміти як таке, що означає вуглеводневу групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначене поняття "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; зокрема C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Поняття "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню на позначеному атомі є заміщеними вибором із зазначеної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність зазначеного атому при наявних обставинах і що заміщення приводить до стабільної сполуки. Комбінації замісників і/або змінних є припустимими тільки якщо такі комбінації приводять до одержання стабільних сполук.

Поняття "за вибором заміщений" означає необов'язкове заміщення за допомогою певних груп, радикалів або частин.

Застосовне в даному документі, поняття «один або декілька разів», наприклад, при визначенні замісників сполук загальних формул відповідно до даного винаходу, розуміють як таке, що означає «один, два, три, чотири або п'ять разів, зокрема один, два, три або чотири рази, більш конкретно один, два або три рази, ще більш конкретно один або два рази».

Замісник кільцевої системи означає замісник, приєднаний до ароматичної або неароматичної кільцевої системи, який, наприклад, заміщує доступний водень на кільцевій системі.

Винахід також включає всі придатні ізотопні варіації сполуки відповідно до винаходу. Ізотопна варіація сполуки відповідно до винаходу визначається як така, в якій щонайменше один атом заміщений атомом, що мають той же самий атомний номер, але атомна маса відрізняється від атомної маси, яка як правило або переважно зустрічається у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуку відповідно до винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромі і йоду, такі як <sup>2</sup>H (дейтерій), <sup>3</sup>H (тритій), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O,

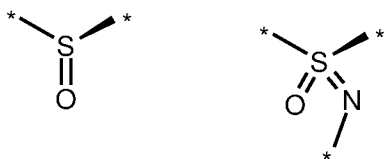
$^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ , відповідно. Деякі ізотопні варіації сполуки, що пропонується у винаході, наприклад, є ті, в яких включені один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , є придатними для дослідження розподілу в тканинах лікарського засобу і/або субстрату. Мічені тритієм і вуглецем-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопи зокрема є переважними з причини їх зручності одержання і здатності до виявлення. Крім того, заміщені ізотопами, такими як дейтерій може давати деякі певні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений *in vivo* період напіврозпаду або знижені потреби в дозуванні і тому може бути переважним при деяких обставинах. Ізотопні варіації сполуки, що пропонується у винаході, як правило, можуть бути одержані за допомогою звичайних методик, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, таких як ілюстративних методів або препаратами, описаними в прикладах нижче, використовуючи відповідні ізотопні варіації придатних реагентів.

Якщо в даному описі використовують форму множини для слова сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати тощо, то це також слід розуміти як одну сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або тощо.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мають на увазі сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення до придатного ступеню чистоти з реакційної суміші, і одержання з неї ефективного терапевтичного засобу.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від місця знаходження і природи різних потрібних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть знаходитися в (R) або (S) конфігурації, що приводить до рацемічних сумішей у випадку єдиного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку множини асиметричних центрів. В деяких випадках, асиметрія може також бути наявною з причини обмеженого обертання навколо зазначеного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, поєднаного з двома заміщеними ароматичними кільцями визначених сполук.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити атоми сірки, які є асиметричними, такі як асиметрична група сульфоксиду або сульфоксиміни, структури:



, наприклад,

в якій \* показує атоми, з якими може бути зв'язаний залишок молекули. Замісники на кільці також можуть знаходитися або в цис або транс формі. Припускають, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери і діастереомери), включені в обсяг правової охорони відповідно до даного винаходу.

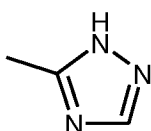
Переважними сполуками є сполуки, які виробляють більш бажану біологічну активність. Окремі, чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемічні або діастереоізомерні суміші сполук відповідно до даного винаходу також включені в обсяг даного винаходу. Очищення і розділення таких речовин можна виконати за допомогою стандартних методик, відомих з рівня техніки.

Оптичні ізомери можуть бути одержані шляхом розділення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи, або утворення ковалентних діастереомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дитолуоїлвинна і камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх окремі діастереомери на основі їх фізичних і/або хімічних розходжень за допомогою методів, відомих в даній галузі, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Оптично активні основи або кислоти потім вивільняють із відділених діастереоізомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральних ВЕРХ колонок), зі звичайною дериватизацією або без неї, оптимально вибраної для максимального розділення енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виробляють у Daisel, наприклад, Chiracel OD і Chiracel OJ серед багатьох інших, всі вибирають за стандартною методикою. Також придатними є методи ферментативного розділення, з дериватизацією або без неї. Оптично активні сполуки даного винаходу також можна одержати за допомогою хірального синтезу, що використовує оптично активні вихідні речовини.

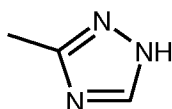
З метою розмежування один від одного різні типи ізомерів, дається посилання на правила ІЮПАК, розділ E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук згідно з даним винаходом у вигляді окремих стереоізомерів, або у вигляді будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, наприклад, R- або S- ізомерів, або E- або Z-ізомерів, у будь-якому співвідношенні. Виділення окремого стереоізомера, наприклад, окремого енантіомера або окремого діастереомера, сполуки згідно з даним винаходом може бути досягнуто будь-яким придатним способом з рівня техніки, таким як хроматографія, особливо, наприклад, хіральна хроматографія.

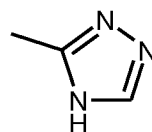
Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, будь-яка сполука відповідно до даного винаходу, яка містить піразольну частину як гетероарильну групу, наприклад, може існувати як 1H таутомер, або 2H таутомер, або ще суміш у будь-якій кількості двох таутомерів, або триазольну частину, наприклад, може існувати як 1H таутомер, 2H таутомер, або 4H таутомер, або ще суміш у будь-якій кількості зазначених 1H, 2H і 4H таутомерів, а саме:



1H-таутомер



2H-таутомер



4H-таутомер

даний винахід включає всі можливі таутомери сполук згідно з даним винаходом, такі як окремі таутомери, або будь-які суміші зазначених таутомерів, у будь-кому співвідношенні.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді N-оксидів, які визначені в тому відношенні, що щонайменше один азот сполук згідно з даним винаходом є окисленим. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Даний винахід також відноситься до придатних форм сполук як розкрито в даному описі, таким як метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі і спів-осади.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді гідрату, або у вигляді сольвату, причому сполуки згідно з даним винаходом містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол, наприклад, як структурний елемент кристалічних ґраток сполук. Кількість полярних розчинників, зокрема води, може бути включена в стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад, гідрату, можливі гемі-, (напів-), моно-, півтора-, ди-, три-, тетра-, пента- тощо сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі такі гідрати або сольвати.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати можуть існувати в вільному вигляді, наприклад, у вигляді вільної основи, або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді цвіттеріону, або можуть існувати у вигляді солі. Зазначена сіль може бути будь-якою сіллю, або органічною або неорганічною сіллю приєднання, зокрема будь-якою фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною сіллю приєднання, звичайно використовуваною в фармацевтичній справі.

Поняття "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до відносно нетоксичної солі приєднання неорганічної або органічної кислоти до сполуки відповідно до даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу може являти собою, наприклад, сіль приєднання кислоти до сполуки згідно з даним винаходом, що несе атом азоту, наприклад, в ланцюгу або в кільці, який є досить основним, таку як сіль приєднання з неорганічною кислотою, такою як, наприклад, соляна, бромисто-воднева, йодистоводнева, сірчана, бісирчана, фосфорна, або азотна кислота, або з органічною кислотою, такою як, наприклад, мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)-бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтоїна, ніотинова, памоева, пектинова, надсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалева, 2-гідроксіетансульфонова, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфанонова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малінова, янтарна, яблучна,

адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдальна, аскорбінова, глюкогептанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана, або тіоціанова кислота.

Крім того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу, які є в достатній мірі кислими, являє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, сіль амонію або сіль з органічною основою, яку дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з N-метил-глюкаміном, диметил-глюкаміном, етил-глюкаміном, лізином, дициклогексиламіном, 1,6-гексадіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серином, трис-гідрокси-метил-амінометаном, амінопропандіолом, Sovak-основою, 1-аміно-2,3,4-бутантріолом. Крім того, групи, які містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими реагентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропіл, і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, подібні диметил, діетил, і дибутилсульфату; і діамілсульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, подібні бензил і фенетилбромідам та інші.

Для спеціалістів у даній галузі техніки також буде зрозумілим, що солі приєднання кислот до заявлених сполук можуть бути одержані за реакцією сполук з придатною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого із ряду відомих способів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів з кислими сполуками винаходу одержують за реакцією сполук винаходу з придатною основою за допомогою множини відомих методів.

Даний винахід включає всі можливі солі сполук згідно з даним винаходом у вигляді окремих солей, або у вигляді будь-якої суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

Застосовне в даному документі, поняття «здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір» слід розуміти як такий, що означає здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір сполуки даного винаходу, що містить карбоксильну або гідроксильну групу, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з одержанням вихідної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні складні ефіри у випадку карбоксильної групи включають, наприклад, алкілові, циклоалкілові й необов'язково заміщені фенілалкілові, зокрема, бензилові складні ефіри, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметиліні складні ефіри, наприклад, метоксиметиліні, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алканоліоксиметиліні складні ефіри, наприклад, півалоліоксиметиліні, фталідиліні складні ефіри, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкокси-карбонілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілові складні ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксіетиліні; 1,3-діоксолен-2-онілметиліні складні ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметиліні; і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонілоксіетиліні складні ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетиліні, і можуть бути утворені з залученням будь-якої карбоксильної групи у сполуках відповідно до даного винаходу.

Здатні гідролізуватися *in vivo* складні ефіри сполуки даного винаходу, що містить гідроксильну групу, включають неорганічні складні ефіри, такі як складні ефіри фосфорної кислоти, і [альфа]-ацилоксіалкілові ефіри і споріднені сполуки, які в результаті *in vivo* гідролізу складноєфірної групи розщеплюються з одержанням вихідної гідроксильної групи. Приклади [альфа]-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілоксиметокси. Вибір груп, що утворюють здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір у випадку гідрокси, включає алканолі, бензоїл, фенілацетил і заміщений бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (з одержанням алкілкарбонатних складних ефірів), діалкілкарбамоїл і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (з одержанням карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксіацетил. Даний винахід охоплює всі такі складні ефіри.

Крім того, даний винахід включає всі можливі кристалічні форми, або поліморфи, сполук даного винаходу, або у вигляді окремих поліморфів, або у вигляді суміші більш ніж одного поліморфа, в будь-якому співвідношенні.

Згідно з другою формою здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), зазначеної вище, в якій:

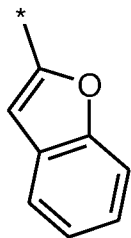
R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R,

гетероарил-,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$  група;



представляє собою:



групу;

10 в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і  
 R3 представляє собою замісник, вибраний з:  
 атома галогену, групи  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-;

15 R представляє собою замісник, вибраний з:  
 атома галогену, групи  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

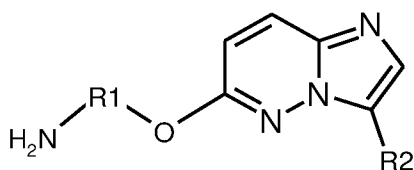
20 R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:  
 25  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл-;

n представляє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом другої форми здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

30



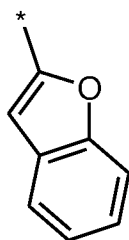
(Ia)

35 R1 представляє собою лінійну  $C_2$ - $C_6$ -алкіл-, розгалужену  $C_3$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

40 атома галогену, групи  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл-, арил-,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ;

R2 представляє собою:





група;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою замісника R3;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

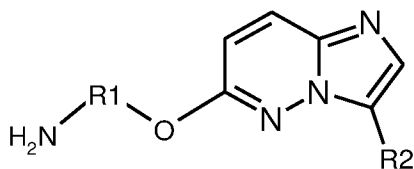
атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом другої форми здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу яка є:

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

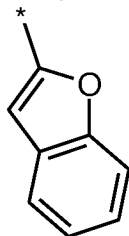
- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

і який представляє собою:

- за вибором заміщений, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з: атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

галоалкокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-,  
 5 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R',  
 -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -  
 N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -  
 N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R',  
 -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -  
 10 OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -  
 S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

15 Згідно з третьою формою здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), вище, в якій:

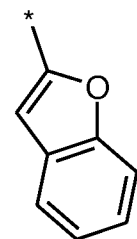
R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька  
 20 разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R,  
 25 гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR',  
 -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -  
 N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -  
 OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -  
 S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

30



представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

35 R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-,  
 40 -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -  
 N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -  
 N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -  
 NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-  
 45 C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'',  
 -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -  
 S(=O)(=NR')R'';

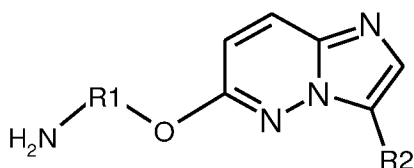
R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

50 n представляє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом третьої форми здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

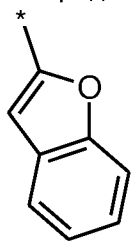


5 (Ia)

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

10 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкєніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

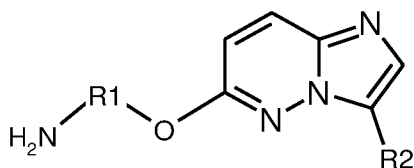
атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом третьої форми здійснення першого аспекту даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є :

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

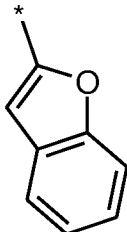
і

- за вибором заміщений, один або декілька разів, незалежно один від іншого,

замісником, вибраним з: атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

5

R2 представляє собою:



групу;

10

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

15

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

20

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R',

25

-N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

30

Згідно з четвертою формою здійснення першого аспекту даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), вище, в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

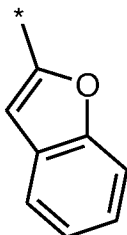
35

-NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-група, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, або гетероарил-;

40



представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

5 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-,  
 -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -  
 N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -  
 N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -  
 10 NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'',  
 -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -  
 S(=O)(=NR')R'';

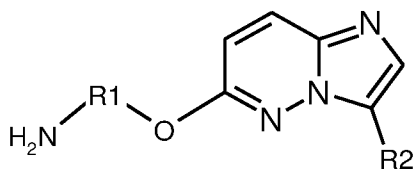
R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

15 n представляє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом четвертої форми здійснення першого аспекту даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

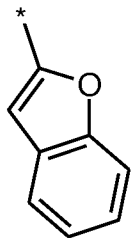


(Ia)

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- або арил- групи;

R2 представляє собою:



групу;

30 в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

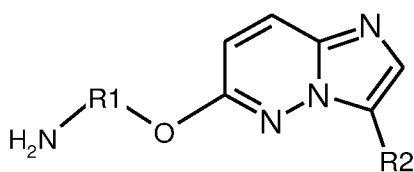
35 атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси- група;

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

40 Згідно з варіантом четвертої форми здійснення першого аспекту даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

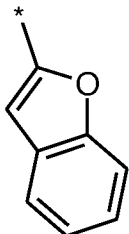


(Ia)

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є:

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником,
- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;
- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

R2 представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

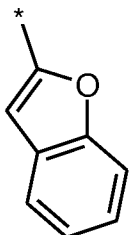
Згідно з п'ятою формою здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), вище, в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

групи -NH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, або гетероарил-;



представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і R3 представляє собою замісник, вибраний з:

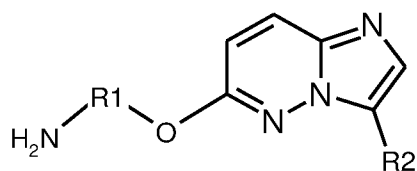
атома галогену, групи С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, групи С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-;

5 R представляє собою замісник, вибраний з:  
атома галогену;

n представляє собою ціле число 0 або 1;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

10 Згідно з варіантом п'ятої форми здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

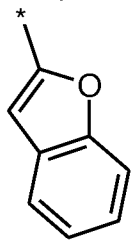


(Ia)

15 R1 представляє собою лінійну С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>-алкіл-, або С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

групи арил-;

R2 представляє собою:



20 групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

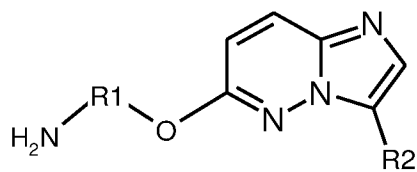
який за вибором заміщений, один раз за допомогою R3 замісника;

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

25 атома галогену, групи С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

Згідно з варіантом п'ятої форми здійснення першого аспекту, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):



30

(Ia)

R1 представляє собою лінійну С<sub>2</sub>-С<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>-алкіл-, або С<sub>4</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є:

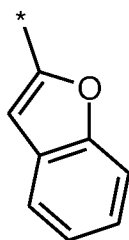
35 - заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

40

R2 представляє собою:



групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один раз за допомогою R3 замісника;

5 R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

10 В додатковій формі здійснення даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька

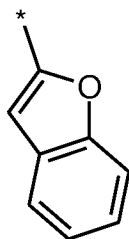
15 разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

25 В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:



представляє собою:



групу;

30

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

35 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'',

-N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

40

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:



R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-.

В додатковій формі здійснення даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

5 n представляє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

R<sub>3</sub> представляє собою замісник, вибраний з:

10 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

R представляє собою замісник, вибраний з:

15 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

25 R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

30 R<sub>1</sub> представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

35 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

45 R<sub>1</sub> представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

50 -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, групи арил-, арилу, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, або гетероарил-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

55 R<sub>1</sub> представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

60 групи -NH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арилу, арилу, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за

допомогою R, або гетероарил-.

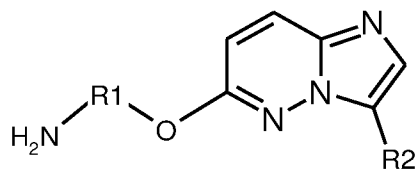
В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

5 R3 представляє собою замісник, вибраний з:  
атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- група, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, в якій:

n представляє собою ціле число 0 або 1.

10 В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище або загальної формули (Ia):



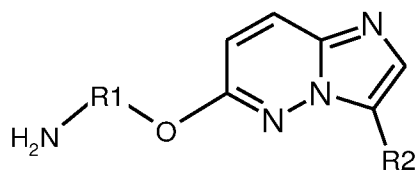
(Ia)

15 в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

20 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

25 В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):



(Ia)

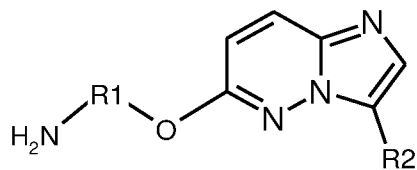
30

в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

35 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

40 В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):



(Ia)

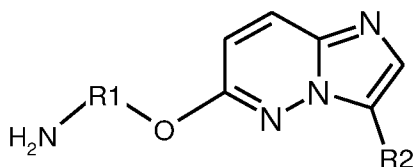
45

в якій:

R1 представляє собою C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

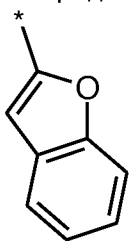
В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):



(Ia)

в якій:

R2 представляє собою:

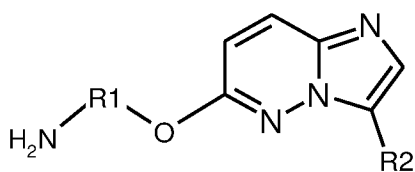


групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, R3 замісником.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):



(Ia)

в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

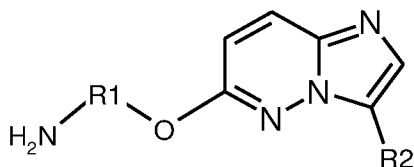
атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'',

-N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

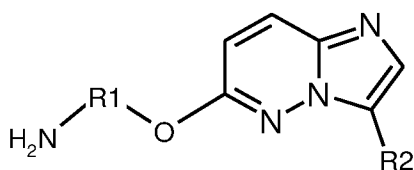


(Ia)

в якій:

5 R3 представляє собою замісник, вибраний з:  
атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси- групи.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):



10

(Ia)

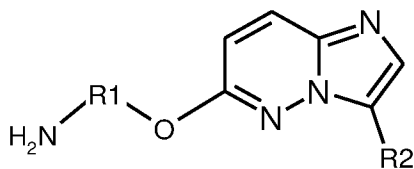
в якій:

15 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

20

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):



25

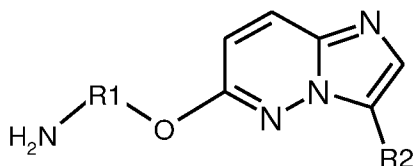
(Ia)

в якій:

30 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл- або арил- групи.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):



35

(Ia)

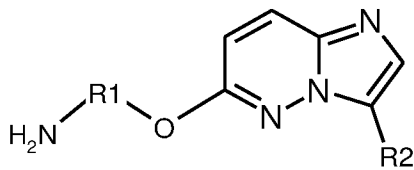
в якій:

40 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілну групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один

від іншого, замісником, вибраним з:  
арил- групи.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

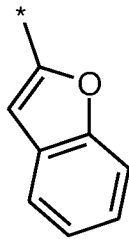
5



(Ia)

в якій:

R2 представляє собою:



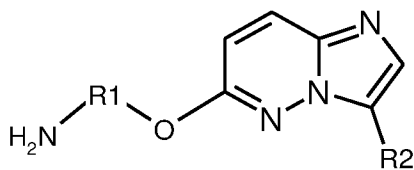
10

групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і який за вибором заміщений один раз R3 замісником.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ia):

15



(Ia)

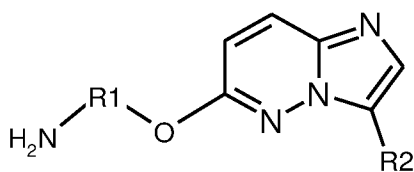
20

в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з:  
атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- групи.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I) вище, або загальної формули (Ia):

25

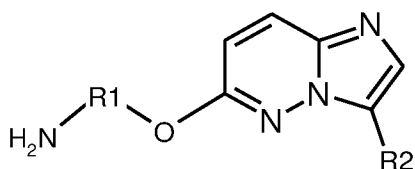


(Ia)

30

відповідно до будь-якої з зазначених вище форм здійснення, у вигляді або стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату, або його солі, або їх суміші.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

в якій:

5 R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є:

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

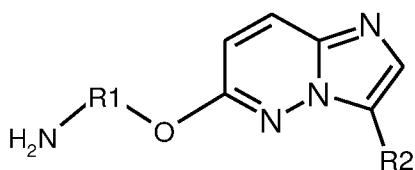
- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

10 - гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

і який є:

15 - за вибором заміщеним, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з: атома галогену, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'' група.

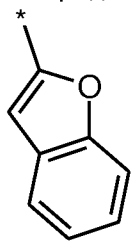
20 В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

в якій:

25 R2 представляє собою:

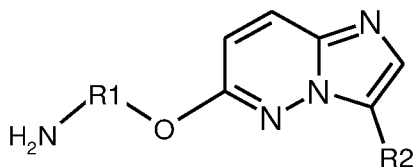


групу;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

30 який за вибором заміщений один, два, три, чотири або п'ять разів, незалежно один від іншого, R3 замісником.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



35

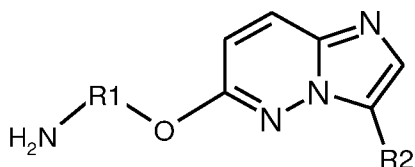
(Ib)

в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



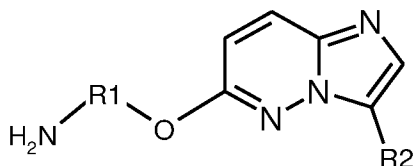
(Ib)

в якій:

R представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



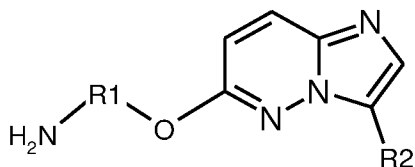
(Ib)

в якій:

R' і R'' представляють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



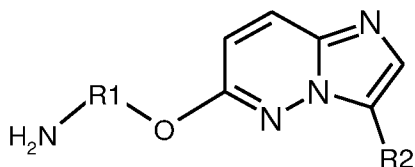
(Ib)

в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

в якій:

R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є:

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

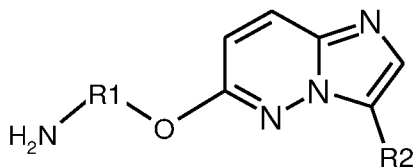
- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

і

- за вибором заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з: атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, арил-, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



(Ib)

в якій:

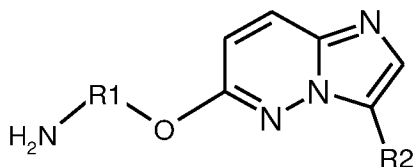
R1 представляє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл групу, яка є:

- заміщеною, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісником, вибраним з:

- арил-, який заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника;

- гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів, незалежно один від іншого, за допомогою R замісника.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):



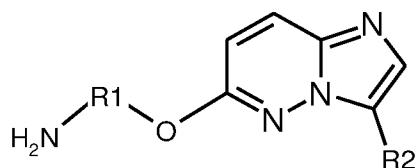
(Ib)

в якій:

R3 представляє собою замісник, вибраний з: атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- групи.

В додатковій формі здійснення, даний винахід відноситься до сполук загальної формули (Ib):





(Ib)

5 в якій:

R представляє собою замісник, вибраний з:  
атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-.

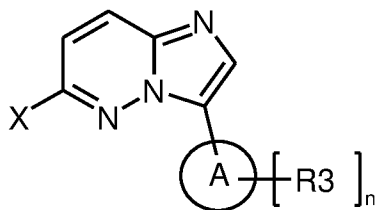
10 Слід розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої підкомбінації в рамках будь-якої форми здійснення або аспекту відповідно до даного винаходу сполук загальної формули (I), вище.

Слід також розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої підкомбінації в рамках будь-якої форми здійснення або аспекту відповідно до даного винаходу сполук загальної формули (I) або загальної формули (Ia), вище.

15 Ще більш переважно даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), які розкриті в Розділі прикладів даного тексту нижче.

Згідно з іншим аспектом даний винахід охоплює способи одержання сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, зазначені способи включають стадії, як описано в Експериментальній частині даної заявки.

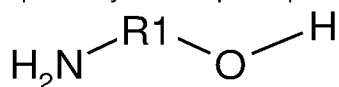
20 Згідно з варіантом здійсненням даний винахід відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, зазначень спосіб містить стадію, що забезпечує проміжну сполуку загальної формули (V):



25 (V)

в якій A, R3 і n є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромю або йоду, або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату або групу нонафторбутилсульфонату, наприклад, щоб вступити в реакцію зі сполукою загальної формули (III) :

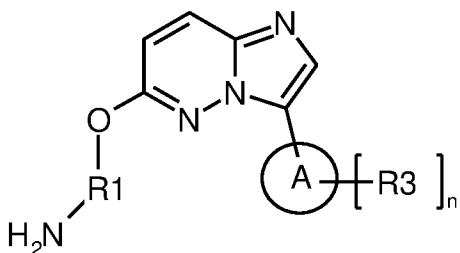
30



(III),

в якій R1 визначень для сполуки загальної формули (I), вище, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):

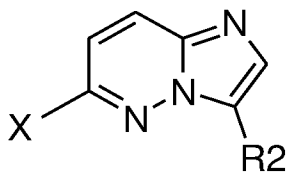
35



(I)

в якій A, R1, R3 і n визначені для сполуки загальної формули (I) вище.

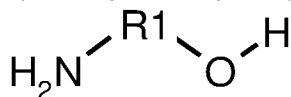
Згідно з варіантом здійснення, даний винахід охоплює спосіб одержання сполук загальної формули (Ia) відповідно до даного винаходу, зазначень спосіб містить стадію, що надає проміжну сполуку загальної формули (Va):



5

(Va)

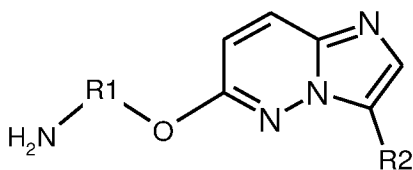
10 в якій R2 є таким як визначено для сполуки загальної формули (Ia) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромово або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату або групу нонафторбутилсульфонату, наприклад, щоб вступити в реакцію зі сполукою загальної формули (III) :



15

(III),

в якій R1 визначень для сполуки загальної формули (Ia), вище, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (Ia):



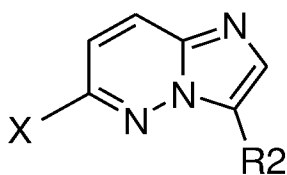
20

(Ia)

в якій R1 і R2 визначені для сполуки загальної формули (Ia) вище.

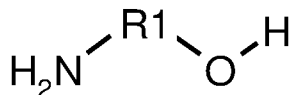
Згідно з варіантом здійснення, даний винахід охоплює спосіб одержання сполук загальної формули (Ib) відповідно до даного винаходу, зазначень спосіб містить стадію, що надає проміжну сполуку загальної формули (Vb):

25



(Vb)

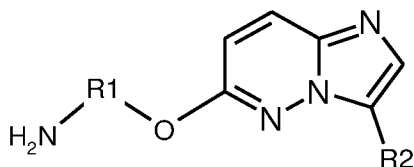
30 в якій R2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромово або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату або групу нонафторбутилсульфонату, наприклад, щоб вступити в реакцію зі сполукою загальної формули (IIIb) :



35

(IIIb),

в якій R1 визначень для сполуки загальної формули (I), вище, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (Ib):

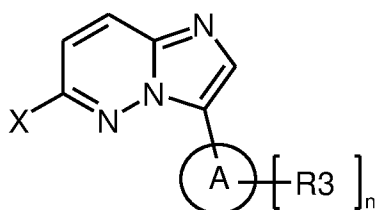


(Ib)

в якій R1 і R2 визначені для сполуки загальної формули (Ib) вище.

5 Згідно з додатковим аспектом даний винахід відноситься до проміжних сполук, придатних при одержанні сполук згідно з даним винаходом загальної формули (I) або загальної формули (Ia), зокрема в способі, описаному в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює

- сполуки загальної формули (V):



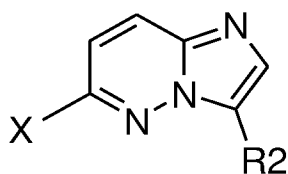
10

(V)

15 в якій A, R3 і n є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромово або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату або групу нонафторбутилсульфонату, наприклад,

і  
- сполуки загальної формули (Va) :

20

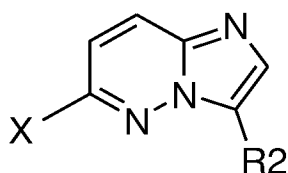


(Va)

25 в якій R2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (Ia) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромово або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату,

і  
- сполуки загальної формули (Vb):

30

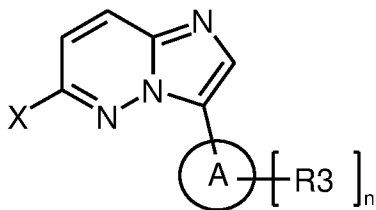


(Vb)

35 в якій R2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (Ib) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромово або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як група трифторметилсульфонату.

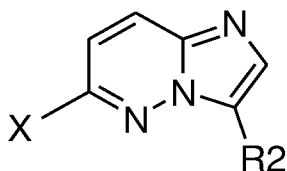
Згідно з ще одним аспектом даний винахід відноситься до застосування проміжних

сполук загальної формули (V):



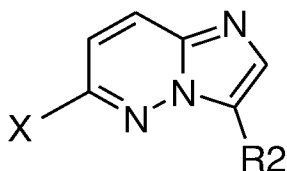
(V)

- 5 в якій A, R3 і n є такими як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромю або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату або групу нонафторбутилсульфонату, наприклад, для одержання сполуки загальної формули (I) як визначено вище.
- 10 Згідно з ще одним аспектом, даний винахід відноситься до застосування проміжних сполук загальної формули (Va):



(Va)

- 15 в якій R2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (Ia) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромю або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату, наприклад, для одержання сполуки загальної формули (Ia) як визначено вище.
- 20 Згідно з ще одним аспектом, даний винахід відноситься до застосування проміжних сполук загальної формули (Vb):



(Vb)

- 25 в якій R2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (Ib) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, бромю або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонату наприклад, для одержання сполуки загальної формули (I) як визначено вище.

Експериментальна частина

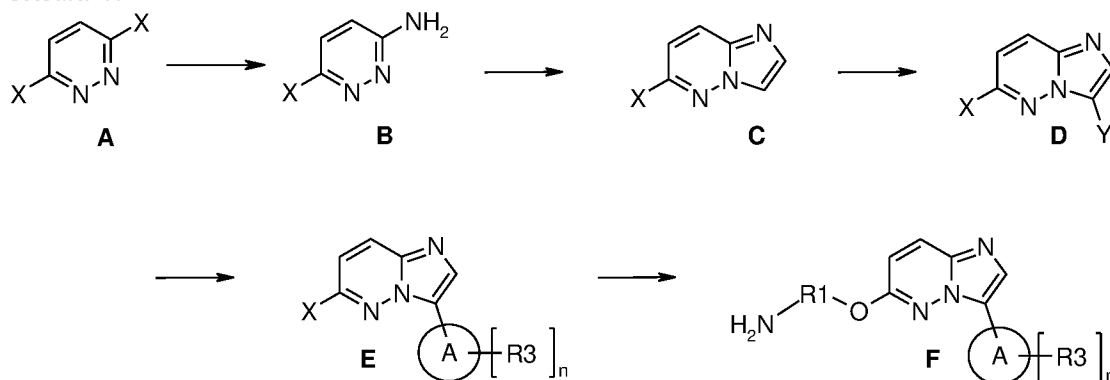
- 35 В наведеній нижче таблиці перераховані скорочення, що використовують в цьому абзаці й в розділі прикладів.

Скорочення	Значення
VINAP	(+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагідрофуран
NaO <sup>t</sup> Bu	трет.-бутанолат натрію
год.	година
хв.	хвилини
КТ	кімнатна температура
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
МС	мас-спектроскопія
R <sub>t</sub>	час утримання
NMP	N-метилпіролідинон
ВЕРХ, РХ	високоєфективна рідинна хроматографія

Синтез сполук (огляд):

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані, як описано в наведеному нижче розділі. Схема 1 і описані нижче процедури ілюструють загальні шляхи синтезу для одержання сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу і не призначені для його обмеження. Для спеціаліста в даній галузі техніки є очевидним, що порядок перетворень, як пояснюється на схемі 1, можна модифікувати різними шляхами. Внаслідок цього порядок перетворень, показаний на схемі 1, не призначень для обмеження. Крім того, можна здійснювати обопільне перетворення будь-яких замісників, R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, перед і/або після показаних перетворень. Ці модифікації можуть представляти собою введення захисних груп, відщеплення захисних груп, обмін, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Ці перетворення включають перетворення, які вводять функціональну групу, що надає можливість подальшого обопільного перетворення замісників. Відповідні захисні групи і їх введення і відщеплення є добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (см, наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е вид., Wiley 1999). Специфічні приклади описані в наступних абзацах. Крім того, можливо, що дві або декілька послідовних стадій можна здійснювати без обробки, що виконують між зазначеними стадіями, наприклад, реакцією «в одній посудині», яка добре відома спеціалісту в даній галузі техніки.

Схема 1:



в якій R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, A і n є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X і Y представляють собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, броду або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як, наприклад, група трифторметилсульфонату, група нонафторбутилсульфонату.

В першій стадії, сполука формули A, тобто дихлорпіридазин, що несе придатні X замісники, може вступати в реакцію з аміаком при підвищеній температурі і тиску, щоб одержати сполуку загальної формули B [за аналогією з WO200733080, яка цим самим включена в даний опис у своєму повному обсязі як посилання].

У другій стадії, сполука загальної формули B вступає в реакцію, наприклад, з хлороцтовим альдегідом або діацеталем бромоцтового альдегіду, щоб одержати

біциклічну кільцеву систему С [за аналогією з DE102006029447, який цим самим включений в даний опис у своєму повному обсязі як посилання].

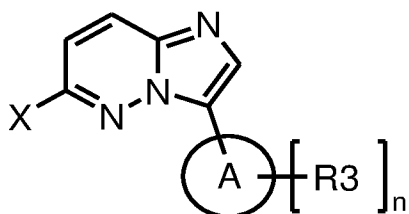
Активація положення 3 біциклічної системи, щоб одержати сполуки загальної формули D може бути здійснена, наприклад, шляхом бромовання або йодування сполук загальної формули С із застосуванням N-бром-сукциніміду або N-йод-сукциніміду, відповідно.

В четвертій стадії введення залишку A-[R3]<sub>n</sub> може бути здійснено із застосуванням придатних каталізованих реакцій перехресного сполучення, що використовують, наприклад, борні кислоти або станани, що приводить до сполук загальної формули E.

Сполуки загальної формули E служать як центральні проміжні сполуки для введення різних бічних ланцюгів, що містять спиртову функцію, що в результаті забезпечує прості імідазопіридазиніл-ефіри загальної формули F. Введення бічних ланцюгів можна здійснити, наприклад, шляхом застосування основ, таких як гідрид натрію. Залежно від природи бічного ланцюга може бути необхідним проводити данні реакції при підвищених температурах. Також може бути необхідним вводити бічні ланцюги, оформлені придатними захисними групами на функціональних групах, які можуть порушити цільову реакцію.

Четверта і п'ята стадія описано послідовності також можуть бути взаємоперетворенні.

Згідно з варіантом здійсненням даний винахід також відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), як визначено вище, зазначень спосіб включає стадію, що надає проміжну сполуку загальної формули (V):

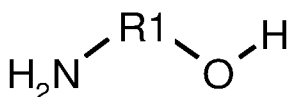


25

(V)

в якій A і R3 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище, і X представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, атом хлору, броду або йоду або групу перфторалкілсульфонату, наприклад, таку як групу трифторметилсульфонат, групу нонафторбутилсульфонату, наприклад, щоб вступити в реакцію зі сполукою загальної формули (III) :

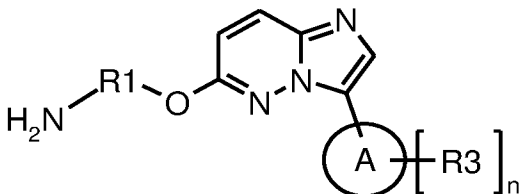
30



(III),

35

в якій R1 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), вище, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I) :



(I)

в якій R1, R3, A і n є такими як визначено вище.

40

Загальна частина

Хімічні назви були утворені з використанням ACD/Name Batch Version 12.01.

Способи ВЕРХ:

Спосіб 1:

Пристрій: Waters Acquity CEXЖМС ZQ4000; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм,

50 x 2.1 мм; елюент А: вода + 0.05 об. % мурашина кислота, елюент В: ацетонітрил + 0.05 об. % мурашина кислота градієнт: 0-1.6 хв. 1-99 % В, 1.6-2.0 хв. 99 % В; потік 0.8 мл/хв; температура: 60 °С; впорскування: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD

Спосіб 2:

5 Пристрій: Waters Acquity CEXЖМС SQD 3001; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1 мм; елюент А: вода + 0.1 об. % мурашина кислота (95 %), елюент В: ацетонітрил, градієнт: 0-1.6 хв. 1-99 % В, 1.6-2.0 хв. 99 % В; потік 0.8 мл/хв; температура: 60 °С; впорскування: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD

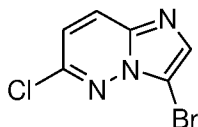
Спосіб 3:

10 Пристрій: Waters Acquity CEXЖМС SQD; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1 мм; елюент А: вода + 0.05 об. % мурашина кислота (95 %), елюент В: ацетонітрил + 0.05 об. % мурашина кислота (95 %), градієнт: 0-1.6 хв. 1-99 % В, 1.6-2.0 хв. 99 % В; потік 0.8 мл/хв; температура: 60 °С; впорскування: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD

Проміжні сполуки

15 Проміжна сполука 1

3-Бром-6-хлор-імідазо[1,2-б]піридазин



20 3-Бром-6-хлор-імідазо[1,2-б]піридазин синтезували як описано, наприклад, у WO 2007/147646 або DE 10 2006 029447, наприклад, як зазначено нижче:

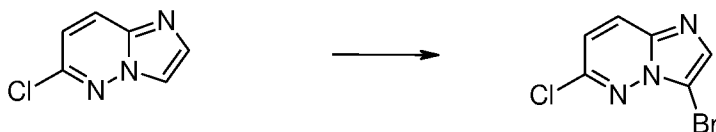
Стадія 1: Одержання 6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину:



25 5.0 г (38.6 ммоль) 3-аміно-6-хлорпіридазину нагрівали разом з 4.7 мл (40 ммоль) хлороцтового альдегіду (55 % концентрація у воді) в 15 мл н-бутанолу при 120°С протягом 5 днів. Після завершення реакції, реакційну суміш додавали до насиченого розчину бікарбонату натрію і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази після цього промивали насиченим розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію, і розчинник видаляли в вакуумі. В кінцевому очищені за допомогою хроматографії на силікагелі, виділяли 4.17 г (70 %) цільового продукту у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, акумульований над молекулярними ситами): δ [част. на млн.] = 7.06 (1H); 7.79 (1H); 7.92, (1H); 7.96 (1H) част. на млн.

35 Стадія 2 : Одержання 3-Бром-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину

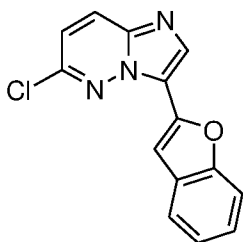


40 478 мг (3.11 ммоль) 6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину вводили в 10 мл хлороформу над аргонем і, при охолодженні льодом, додавали 664 мг (3.73 ммоль) N-бромсукциніміду. Після завершення додавання, реакційну суміш збовтували при КТ протягом ночі. Потім реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом і, після додавання насиченого розчину бікарбонату натрію, фази розділяли. Водну фазу екстрагували ще три рази етилацетатом. Потім об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. При кінцевому видаленні розчинника в вакуумі, виділяли цільовий продукт з кількісним виходом у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, яке без додаткової хроматографічної очистки застосовували в наступних реакціях.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, акумульований над молекулярними ситами): δ [част. на млн.] = 7.12 (1H); 7.79 (1H); 7.90, (1H) част. на млн.

Проміжна сполука 2

50 3-(1-Бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазин



13.9 г (59.8 ммоль) 3-бром-6-хлор-імідазо[1,2-*b*]піридазин суспендували в 508 мл 1,4-діоксану. Додавали 10.1 г (62.8 ммоль) 2-бензофуранілборонової кислоти, 2.76 г (2.29 ммоль) тетракіс(трифенілфосфіно)паладій(0) і 19.0 г (179 ммоль) карбонату натрію. Одержану суміш нагрівали до 100°C протягом 24 год.

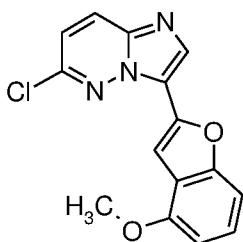
Додавали 400 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон і висушували над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника, одержану тверду речовину дигерували в 40 мл суміші дихлорметану і метанолу (8:2), відфільтровували і висушували в вакуумі з одержанням 5.42 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 7.23 - 7.40 (2H), 7.51 (1H), 7.59 - 7.67 (2H), 7.77 (1H), 8.33 - 8.40 (2H).

ХЖМС (Спосіб 1): R<sub>t</sub> = 1.35 хв; МС (ESIpos) m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 3

6-Хлор-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин



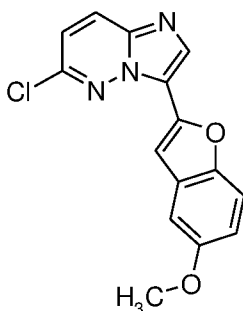
6-Хлор-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 2 виходячи з 1.68 г (7.22 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 43 % твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.96 (3H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.38 (2H), 7.52-7.59 (2H), 8.37-8.43 (2H).

ХЖМС (Спосіб 1): R<sub>t</sub> = 1.31 хв; МС (ESIpos) m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 4

6-Хлор-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин



6-Хлор-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 2 виходячи з 1.74 г (7.5 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 45 % твердої речовини.

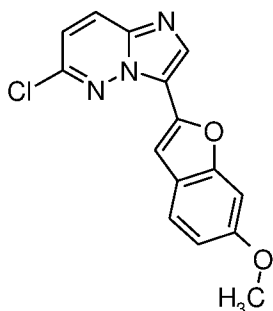
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.81 (3H), 6.91-6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.50-7.60 (3H), 8.35-8.42 (2H).

ХЖМС (Спосіб 1): R<sub>t</sub> = 1.29 хв; МС (ESIpos) m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 5

6-Хлор-3-(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин





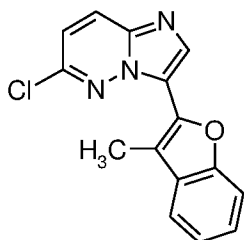
6-Хлор-3-(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-в]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 2 виходячи з 1.68 г (7.2 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 53 % твердої речовини.

5  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

ХЖМС (Спосіб 1):  $R_t = 1.30$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 300$  [M+H] $^+$ .

Проміжна сполука 6

6-Хлор-3-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-в]піридазин



10

6-Хлор-3-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-в]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 2 виходячи з 174 мг (0.75 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 24 % твердої речовини.

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

ХЖМС (Спосіб 1):  $R_t = 1.30$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 300$  [M+H] $^+$ .

Проміжна сполука 7

6-Хлор-3-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-в]піридазин



20 Суміш 500 мг (3.38 ммоль) 7-метокси-1-бензофурану в безводному ТГФ (30 мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . Додавали 3.2 мл (5 ммоль) 1.6 М розчину н-бутилїтію в гексані, і одержану суміш перемішували протягом 1 год. При  $-78^\circ\text{C}$ . Додавали 1.37 мл (5 ммоль) хлориду трибутилолова. Реакційну суміш збовтували при КТ протягом ночі.

25 Метанол додавали обережно і розчинник випарювали. Одержаний залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 1.3 г сирого продукту відповідного 2-станілбензофурану, який застосовували без додаткової очистки.

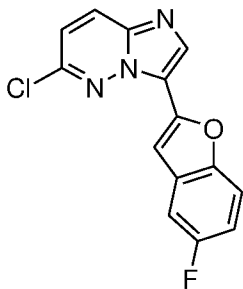
30 В інертній атмосфері, 506 мг (2.2 ммоль) проміжної сполуки 1, 1 г (2.3 ммоль) сирого 2-станілбензофурану, 41 мг (0.22 ммоль) йодиду міді (I) і 76 мг (0.11 ммоль) біс(трифенілфосфін) хлориду паладію(II) в 18 мл ТГФ перемішували протягом ночі при  $85^\circ\text{C}$  в закритій колбі під тиском. Розчинник випарювали, одержану тверду речовину дигерували в метанолі і відфільтровували. Твердий залишок піддавали флеш-хроматографії з одержанням 282 мг (39 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

35  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 3.99 (3H), 7.02 (1H), 7.23 (1H), 7.35 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 8.37-8.43 (6H).

ХЖМС (Спосіб 1):  $R_t = 1.29$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 300$  [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 10

6-Хлор-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин

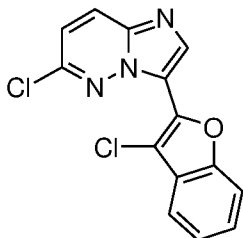


- 5 6-Хлор-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 513 мг (2.21 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням твердої речовини.

ХЖМС (Спосіб 2):  $R_t = 1.34$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 288$  [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 11

- 10 6-Хлор-3-(3-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин

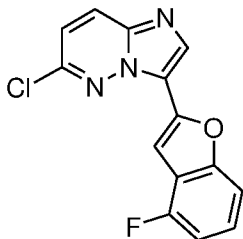


- 15 6-Хлор-3-(3-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 219 мг (0.94 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 62 % твердої речовини.

ХЖМС (Спосіб 2):  $R_t = 1.38$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 304$  [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 12

6-Хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин



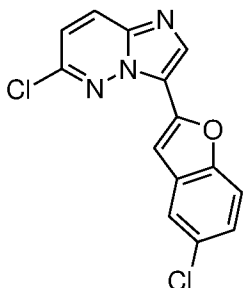
- 20 6-Хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 921 мг (3.96 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 929 мг твердої речовини, яку застосовували у вигляді сирого продукту.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 7.09-7.23 (1H), 7.32-7.45 (1H), 7.55 (3H), 8.41 (2H).

ХЖМС (Спосіб 3):  $R_t = 1.42$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 288$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 Проміжна сполука 13

6-Хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин

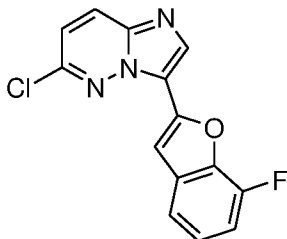


6-Хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 2.34 г (10.1 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 2.73 г твердої речовини, яку застосовували у вигляді сирого продукту.

ХЖМС (Спосіб 3):  $R_t = 1.00$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 304 [M+H]^+$ .

5 Проміжна сполука 14

6-Хлор-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин

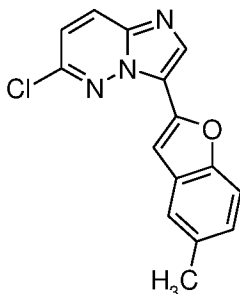


6-Хлор-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 1.0 г (4.31 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 918 мг твердої речовини, яку застосовували у вигляді сирого продукту.

10 ХЖМС (Спосіб 3):  $R_t = 1.39$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 288 [M+H]^+$ .

Проміжна сполука 15

6-Хлор-3-(5-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин



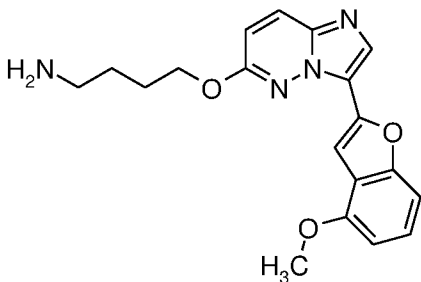
15 6-Хлор-3-(5-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин одержували за аналогією з проміжною сполукою 7 виходячи з 2.7 г (11.6 ммоль) проміжної сполуки 1 з одержанням 2.61 г твердої речовини, яку застосовували у вигляді сирого продукту.

ХЖМС (Спосіб 2):  $R_t = 1.45$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 284 [M+H]^+$ .

ПРИКЛАДИ

20 Приклад 1

4-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}бутан-1-амін



В льодяній бані 14.1 мг (0.352 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 2.7 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 36.4 мг (0.40 ммоль) 4-аміно-бутан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 60.0 мг (0.20 ммоль) проміжної сполуки 3, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при КТ.

25 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

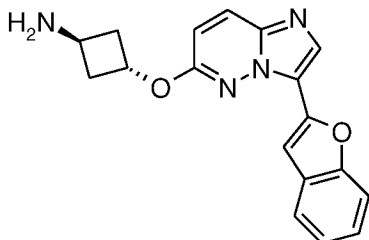
30 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 50 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

35  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.61-1.76 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.78 (2H), 3.92 (3H), 4.48 (2H), 6.83 (1H), 6.99 (1H), 7.19-7.33 (2H), 7.51 (1H), 8.08-8.19 (2H), 8.41 (1H).

РХ-МС (Спосіб 3):  $R_t = 0.80$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 353$   $[M+H]^+$ .

Приклад 2

транс-3-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}циклобутанамін



5 В льодяній бані 44.5 мг (1.12 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 91.6 мг (0.742 ммоль) транс-3-аміноциклобутан-1-ол (хлористоводнева сіль). Збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 100 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 5 днів при 40°C.

10 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

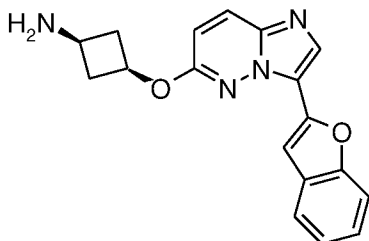
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 32 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

15  $^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 2.49-2.57 (2H), 3.72 (2H), 5.53 (1H), 7.01 (1H), 7.31 (2H), 7.58-7.67 (2H), 7.71-7.77 (1H), 8.11-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3):  $R_t = 0.73$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 321$   $[M+H]^+$ .

Приклад 3

цис-3-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}циклобутан-амін



20 В льодяній бані 18.2 мг (0.457 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4.3 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 64.2 мг (0.519 ммоль) цис-3-аміноциклобутан-1-олу (хлористоводнева сіль). Збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70 мг (0.260 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

25 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

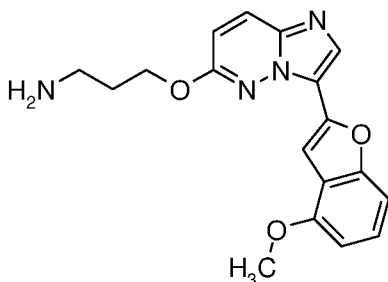
Сирий продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 36 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

30  $^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.85 (3H), 1.96 (2H), 2.90 (2H), 3.19-3.32 (1H), 4.99 (1H), 6.99 (1H), 7.30 (2H), 7.56-7.67 (2H), 7.71-7.80 (1H), 8.09-8.21 (1H).

РХ-МС (Спосіб 3):  $R_t = 0.72$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 321$   $[M+H]^+$ .

Приклад 4

3-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}пропан-1-амін



35 В льодяній бані 16.4 мг (0.41 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 1.6 мл безводного ТГФ. Додавали повільно 35.8 мг (0.467 ммоль) 3-

аміно-пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70.0 мг (0.234 ммоль) проміжної сполуки 3, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 96 год. при КТ.

5 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

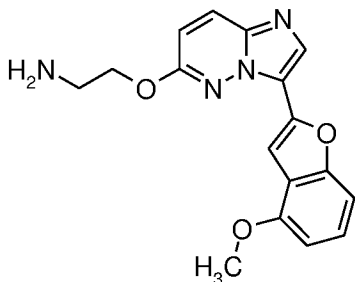
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 54 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.00-2.14 (2H), 2.92 (2H), 3.92 (3H), 4.55 (2H), 6.83 (1H), 7.02 (1H), 7.19-7.33 (2H), 7.52 (1H), 8.09-8.20 (2H), 8.37 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.74 хв; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 5

2-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}етан-амін



15 В льодяній бані 16.4 мг (0.41 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.1 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 29.1 мг (0.467 ммоль) 2-аміно-етан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70.0 мг (0.234 ммоль) проміжної сполуки 3, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 96 год. при КТ.

20 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

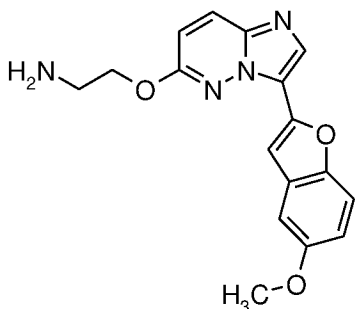
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 49 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.15 (2H), 3.91 (3H), 4.50 (2H), 6.83 (1H), 7.00 (1H), 7.20-7.31 (2H), 7.49 (1H), 8.09-8.20 (2H), 8.29 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.73 хв; МС (ESIpos) m/z = 325 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 6

2-{{3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}етан-амін



30 В льодяній бані 16.4 мг (0.41 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.1 мл безводного ТГФ. 29.1 мг (0.467 ммоль) 2-аміно-етан-1-олу повільно додавали. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70.0 мг (0.234 ммоль) проміжної сполуки 4, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при 35°C.

35 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

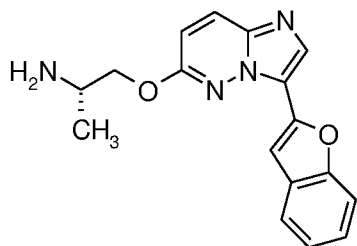
40 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 14 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.05 (2H), 3.78 (3H), 4.46 (2H), 6.89 (1H), 7.01 (1H), 7.23 (1H), 7.46-7.59 (2H), 8.08-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t = 1.02$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 325 [M+H]^+$ .

Приклад 7

(2S)-1-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}пропан-2-амін



5

В льодяній бані 48.2 мг (1.21 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 97.4 мг (1.3 ммоль) (S)-2-аміно-пропан-1-олу. Збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 250 мг (0.0.927 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

10

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували.

Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 77 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

15

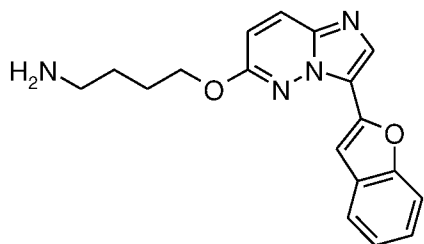
$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.21 (3H), 3.38-3.53 (1H), 4.34-4.41 (2H), 7.01 (1H), 7.22-7.37 (2H), 7.56-7.65 (2H), 7.68-7.75 (1H), 8.11-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3):  $R_t = 0.75$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 309 [M+H]^+$ .

Приклад 8

20

4-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}бутан-1-амін



В льодяній бані 18.3 мг (0.457 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.5 мл ТГФ. Повільно додавали 47.2 мг (0.519 ммоль) 4-аміно-бутан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70.0 мг (0.26 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при КТ.

25

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

30

Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 73 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

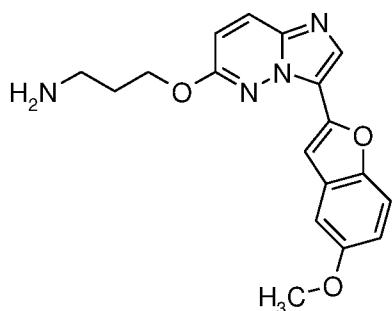
$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.66-1.81 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.83 (2H), 4.50 (2H), 6.98 (1H), 7.22-7.38 (2H), 7.57-7.64 (2H), 7.71 (1H), 8.07-8.16 (2H), 8.38 (5H).

35

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t = 0.79$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 323 [M+H]^+$ .

Приклад 9

3-{{3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін



В льодяній бані 16.4 мг (0.41 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.1 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 35.8 мг (0.467 ммоль) 3-аміно-пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 70.0 мг (0.234 ммоль) проміжної сполуки 4 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при 35°C.

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

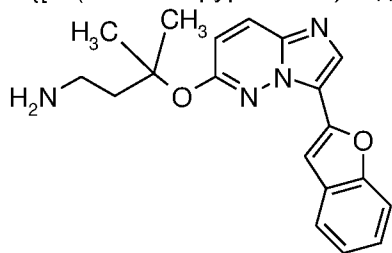
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 47 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.99-2.13 (2H), 2.92 (2H), 3.78 (3H), 4.56 (2H), 6.89 (1H), 7.01 (1H), 7.23 (1H), 7.47-7.63 (2H), 8.07-8.19 (2H), 8.39 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 1.08 хв; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 10

3-[[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси]-3-метилбутан-1-амін



В льодяній бані 26.1 мг (0.653 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 78.1 мг (0.742 ммоль) 4-аміно-2-метилбутан-2-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 100.0 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 96 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

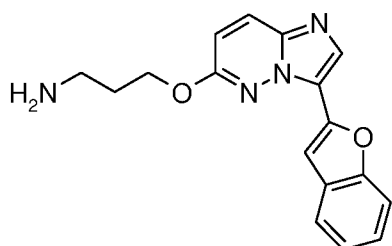
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.20 (6H), 1.72-1.83 (2H), 3.39-3.53 (2H), 6.73 (1H), 7.17-7.34 (3H), 7.54-7.64 (2H), 7.68 (1H), 7.78 (1H), 7.89 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.98 хв; МС (ESIpos) m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 11

3-[[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси]пропан-1-амін



В льодяній бані 18.3 мг (0.457 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 39.8 мг (0.519 ммоль) 3-

аміно-пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 70.0 мг (0.26 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 18 год. при КТ.

5 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

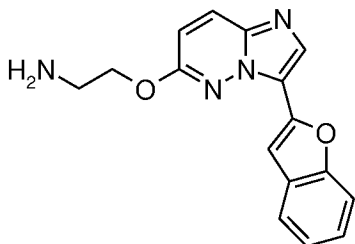
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 54 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.12 (2H), 2.99 (2H), 4.56 (2H), 7.01 (1H), 7.22-7.38 (2H), 7.56-7.66 (2H), 7.67-7.75 (1H), 8.07-8.18 (2H), 8.36 (1H).

PX-МС (Спосіб 1): R<sub>t</sub> = 0.75 хв; МС (ESIpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 12

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}етанамін



15 В льодяній бані 10.4 мг (0.261 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 2 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 18.5 мг (0.297 ммоль) 2-аміноетан-1-ол. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 40.0 мг (0.148 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при КТ.

20 Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом/метанол (9:1). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

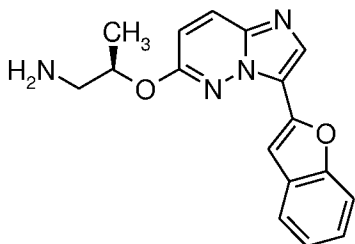
Сирий продукт (90 мг) розчиняли в дихлорметані, додавали остатки метанолу. Суміш екстрагували водою, висушували над сульфатом магнію і концентрували з одержанням 25 45 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.98 (2H), 4.43 (2H), 7.00 (1H), 7.21-7.36 (2H), 7.56-7.64 (2H), 7.71 (1H), 8.06-8.16 (2H).

PX-МС (Спосіб 1): R<sub>t</sub> = 0.72 хв; МС (ESIpos) m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 13

30 (2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}пропан-1-амін



35 В льодяній бані 479 мг (12 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 75 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 600 мг (8 ммоль) (2R)-1-амінопропан-2-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 1.08 г (4 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали в розчин напівнасиченого розсолу. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували.

40 Сирий продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 387 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

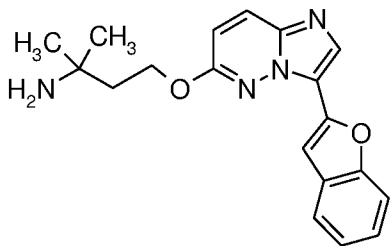
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.48 (3H), 3.06-3.23 (2H), 5.44 (1H), 6.95 (1H), 7.22-7.35 (2H), 7.55 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 8.12-8.19 (2H), 8.34 (1H).

PX-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Приклад 14



4-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-2-метилбутан-2-амін



В льодяній бані 26.1 мг (0.653 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 78.1 мг (0.742 ммоль) 3-аміно-3-метилбутан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 100.0 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

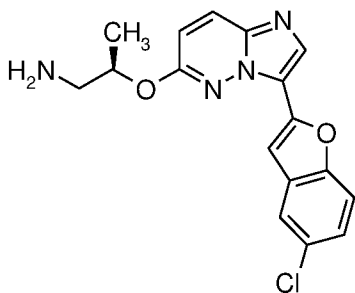
Сирий продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 81 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.12 (6H), 1.87 (2H), 4.62 (2H), 6.98 (1H), 7.22-7.37 (2H), 7.59-7.70 (3H), 8.10-8.16 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.81 хв; МС (ESIpos) m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 15

(2R)-2-{{3-(5-Хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-пропан-1-амін



В льодяній бані 12.4 мг (0.518 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 29.2 мг (0.388 ммоль) (2R)-1-амінопропан-2-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 105.0 мг (0.259 ммоль) проміжної сполуки 13 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували.

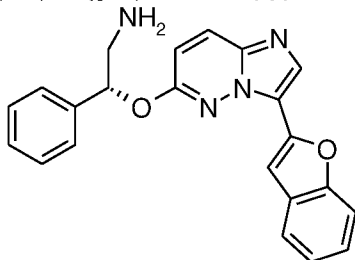
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 43 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.42 (3H), 2.78-2.97 (2H), 5.08-5.24 (1H), 6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 7.82 (1H), 8.09-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.86 хв; МС (ESIpos) m/z = 343 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 16

(2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-2-фенілетанамін



При 0-5 °С 102 мг (0.74 ммоль) (1R)-2-аміно-1-фенілетанол додавали до 30 мг (0.75 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 5 мл безводного ДМФ. Після 15 хв.

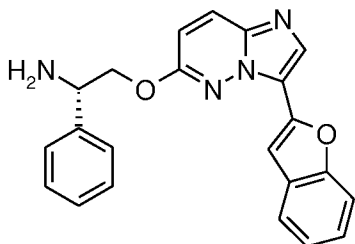
збовтування на льодяній бані, додавали 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і її збовтували 2 години при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом. Фазу розсолу підлугували і екстрагували два рази хлороформом. Органічні фази об'єднували, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 39.8 мг (30 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ [част. на млн.] = 3.19-3.36 (2H), 5.96 (1H), 6.91 (1H), 7.13 (1H), 7.23-7.35 (3H), 7.41 (2H), 7.51 (3H), 7.63 (1H), 7.90 (1H), 8.10 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.90 хв; МС (ESIpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 17

(1S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-1-фенілетанамін



В льодяній бані 48.2 мг (1.21 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 178 мг (1.3 ммоль) (S)-2-фенілгліцинол. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 250 мг (0.927 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували.

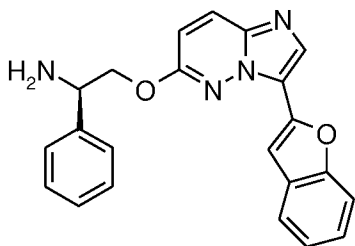
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 200 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 4.35-4.44 (1H), 4.45-4.53 (1H), 4.56-4.64 (1H), 6.96 (1H), 7.21-7.38 (5H), 7.47-7.57 (3H), 7.59-7.67 (2H), 8.08-8.15 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.88 хв; МС (ESIpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 18

(1R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-1-феніл-етанамін



В льодяній бані 48.2 мг (1.21 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. 178 мг (1.3 ммоль) (R)-2-фенілгліцинол повільно додавали. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 250 мг (0.927 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували.

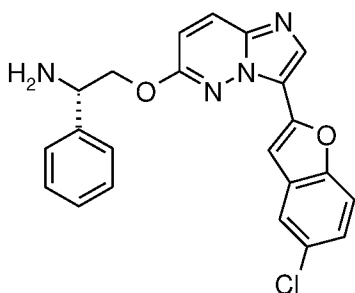
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 192 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 4.37-4.44 (1H), 4.45-4.54 (1H), 4.56-4.65 (1H), 6.97 (1H), 7.21-7.39 (5H), 7.47-7.57 (3H), 7.59-7.68 (2H), 8.09-8.15 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.89 хв; МС (ESIpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 19

(1S)-2-{{3-(5-Хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-1-фенілетанамін



В льодяній бані 20.7 мг (0.52 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. 71 мг (0.52 ммоль) (S)-2-фенілгліцинол повільно додавали. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 105 мг (0.259 ммоль) проміжної сполуки 13 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували.

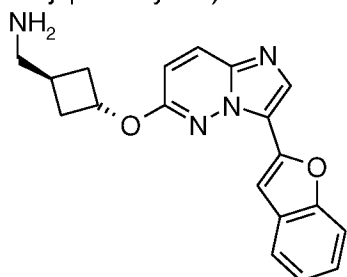
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 41 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 4.38-4.44 (1H), 4.51-4.63 (2H), 7.01 (1H), 7.24-7.31 (1H), 7.36 (3H), 7.49-7.57 (3H), 7.65-7.70 (1H), 7.73 (1H), 8.13-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.96 хв; МС (ESIpos) m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 20

1-(транс-3-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}циклобутил)метанамін



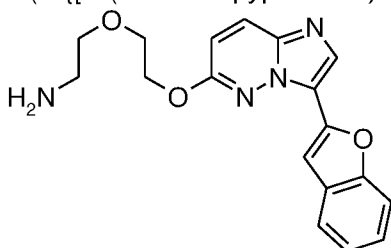
При 0-5 °С 153 мг (1.11 ммоль) транс-3-(амінометил)циклобутанолу гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію. Її екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали два рази розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 114 мг (61 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.21-2.44 (5H), 2.77 (2H), 5.36-5.44 (1H), 7.01 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.59 (1H), 7.62 (1H), 7.70-7.75 (1H), 7.71-7.75 (1H), 8.11-8.17 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.75 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 21

2-(2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}етокси)етанамін



При 0-5 °С 117 мг (1.11 ммоль) 2-(2-аміноетокси)етанол додавали до 44.5 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-

хлорімідазо[1,2-*b*]піридазин. Льодяну баню видаляли, і збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали два рази розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб

5

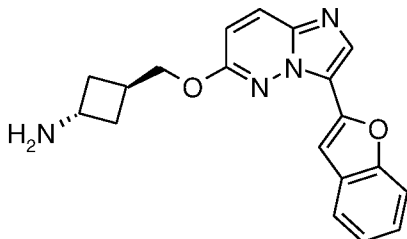
одержати 138 мг (73 %) продукту.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, METHANOL-*d*<sub>4</sub>), δ [част. на млн.] = 2.84 (2H), 3.63 (2H), 3.95-4.01 (2H), 4.67-4.73 (2H), 7.00 (1H), 7.22-7.36 (2H), 7.51-7.56 (1H), 7.60 (1H), 7.63-7.69 (1H), 7.98 (1H), 8.09 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.75 хв; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Приклад 22

транс-3-({[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси}метил)циклобутанамін



При 0-5 °С 153 мг (1.11 ммоль) (транс-3-аміноциклобутил)метанолу гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-*b*]піридазин. Льодяну баню видаляли, і збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали два рази розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 77 мг (41 %) продукту.

15

20

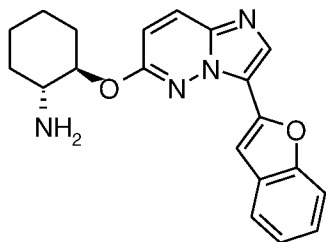
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.79-1.92 (2H), 2.11-2.22 (2H), 2.58-2.69 (1H), 3.46-3.59 (1H), 4.49 (2H), 7.02 (1H), 7.23-7.36 (2H), 7.57-7.66 (2H), 7.71-7.77 (1H), 8.14 (2H).

25

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.78 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 23

(1*R*,2*R*)-2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси}циклогексанамін



При 0-5 °С 168.7 мг (1.11 ммоль) (1*R*,2*R*)-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-*b*]піридазин. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш концентрували і очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 113 мг (58 %) продукт.

30

35

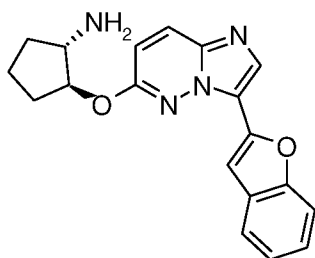
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.26-1.59 (4H), 1.63-1.94 (3H), 2.81-2.91 (1H), 4.66-4.77 (1H), 7.01 (1H), 7.23-7.37 (2H), 7.52 (1H), 7.61 (1H), 7.68-7.73 (1H), 8.11-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.96 хв; МС (ESIpos) m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 24

40

(1*S*,2*S*)-2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси}циклопентанамін



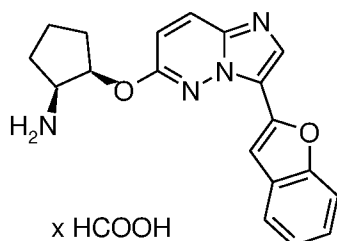
При 0-5 °С 204 мг (1.48 ммоль) (1S,2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду додавали до 118.6 мг (2.97 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазин. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсолон, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Залишок розчиняли в ДМФ. Нерозчинну речовину відфільтровували і промивали метанолом. Фільтрат очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 66.7 мг (27 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.45 (1H), 1.63-1.87 (3H), 1.90-2.01 (1H), 2.30-2.41 (1H), 3.41-3.47 (1H), 5.07-5.14 (1H), 6.97 (1H), 7.23-7.36 (2H), 7.59-7.66 (2H), 7.72 (1H), 8.09-8.16 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.82 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 25

(1S,2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}циклопентанамінна сіль з мурашиною кислотою



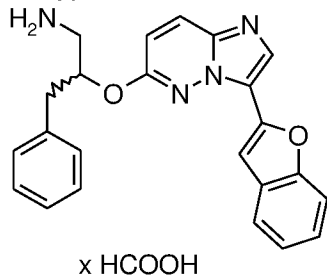
При 0-5 °С 153 мг (1.11 ммоль) (1S,2R)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсолон, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 78 мг (37 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.54-1.87 (3H), 1.92-2.05 (2H), 2.18-2.32 (1H), 3.49-3.58 (1H), 5.28-5.35 (1H), 7.03 (1H), 7.23-7.37 (2H), 7.57 (1H), 7.59-7.65 (1H), 7.70-7.76 (1H), 8.12-8.19 (2H), 8.24 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.84 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 26

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-3-фенілпропан-1-амінна сіль з мурашиною кислотою



При 0-5 °С 209 мг (1.11 ммоль) 1-аміно-3-фенілпропан-2-ол гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-

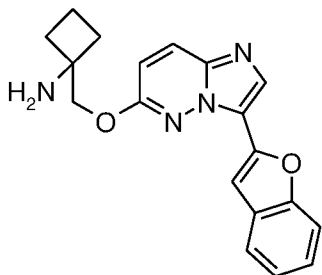
2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 105 мг (44 %) продукту.

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 2.96-3.05 (2H), 3.12-3.17 (1H), 3.18-3.23 (1H), 5.45-5.51 (1H), 7.01 (1H), 7.18-7.22 (1H), 7.26 (2H), 7.32-7.40 (4H), 7.60 (1H), 7.66-7.69 (1H), 7.70-7.73 (1H), 8.16-8.19 (2H), 8.25 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t = 0.96$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 385$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 27

1-({[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}метил)циклобутанамін



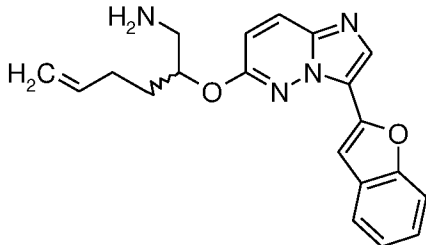
При 0-5 °С 112.5 мг (1.11 ммоль) (1-аміноциклобутил)метанол додавали до 44.5 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували 2 год. при КТ. Її збовтували протягом ночі при 50 °С. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 53 мг (28 %) продукту.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.74-1.85 (2H), 1.99 (2H), 2.16-2.24 (2H), 4.45 (2H), 7.04 (1H), 7.25-7.35 (2H), 7.61-7.66 (2H), 7.74 (1H), 8.13-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t = 0.83$  хв; МС (ESIpos)  $m/z = 335$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 28

2-({[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}гекс-5-ен-1-амін



Стадія 1: Деяку кількість малих кристалів йоду додавали до 458 мг (18.85 ммоль) стружки магнію в 5 мл безводного ТГФ. Розчин 2.544 г (18.85 ммоль) (бромметил)циклопропану додавали в 5 мл безводного ТГФ. Її збовтували 10 хв. і реакційну суміш охолоджували до КТ. Цей розчин додавали повільно при охолодженні до 1 г (6.28 ммоль) трет-бутил (2-оксоетил)карбамату в 10 мл безводного ТГФ. Її збовтували 2 год. при КТ. додавали насичений розчин хлориду амонію, шари розділяли і водну фазу екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (гексан/етилацетат градієнт 1:1) з одержанням 363 мг (27 %) продукту.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.44 (9H), 1.49-1.58 (2H), 2.05-2.30 (2H), 2.37 (1H), 2.97-3.03 (1H), 3.23-3.37 (1H), 3.66-3.79 (1H), 4.90 (1H), 4.98 (1H), 5.05 (1H), 5.83 (1H).

Стадія 2: 2.09 мл (8.36 ммоль) розчину хлористого водню (4М в 1,4-діоксані) повільно додавали до 0.36 г (1.67 ммоль) трет-бутил (2-гідроксигекс-5-ен-1-іл)карбамату в 3.6 мл 1,4-діоксану. Її збовтували протягом ночі при КТ. Концентрували на роторному випарному апараті. Твердий залишок розтирали в порошок два рази з простим діетиловим ефіром з одержанням 190 мг (67 %) продукту у вигляді хлористого водню.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.32-1.52 (2H), 1.93-2.18 (2H), 2.51-

2.65 (1H), 2.74-2.88 (1H), 3.57-3.68 (1H), 4.93 (1H), 5.00 (1H), 5.21 (1H), 5.78 (1H), 7.90 (3H).

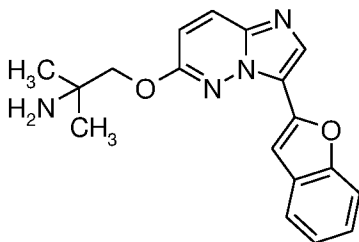
Стадія 3: При 0-5 °С 168.7 мг (1.11 ммоль) 1-аміногекс-5-ен-2-олу гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали два рази розсолем, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 92 мг (47 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.86-1.94 (2H), 2.11-2.27 (2H), 2.87-2.98 (2H), 4.90-4.95 (1H), 4.97-5.05 (1H), 5.11-5.18 (1H), 5.79-5.91 (1H), 6.99 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.57 (1H), 7.63 (1H), 7.68-7.73 (1H), 8.13 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.88 хв; МС (ESIpos) m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 29

1-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-2-метилпропан-2-амін



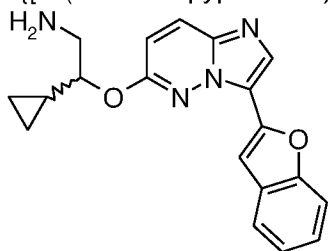
При 0-5 °С 132.2 мг (1.48 ммоль) 2-аміно-2-метилпропан-1-олу додавали до 59 мг (1.48 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і збовтували 1.5 год. при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Додавали 20 мл етилацетат і шари розділяли. Тверду речовину у водній фазі відфільтровували, промивали два рази водою і два рази гексаном. Тверду речовину висушували в вакуумі при 40 °С з одержанням 133 мг (56 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 0.50-0.55 (1H), 0.56-0.67 (3H), 1.23-1.30 (1H), 3.08-3.13 (1H), 3.14-3.18 (1H), 4.82-4.87 (1H), 7.04 (1H), 7.31 (1H), 7.34-7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.64-7.67 (1H), 7.74-7.77 (1H), 8.16-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.83 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 30

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-2-циклопропілетанамін



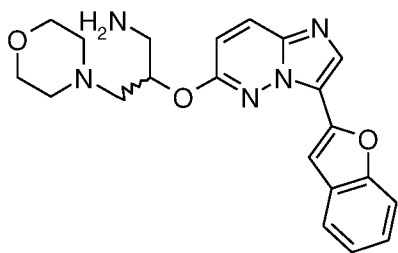
При 0-5 °С 150 мг (1.48 ммоль) 2-аміно-1-циклопропілетанола додавали до 59.3 мг (1.48 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і збовтували 2 год. при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням 89 мг (36 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 0.50-0.55 (1H), 0.56-0.67 (3H), 1.23-1.30 (1H), 3.08-3.13 (1H), 3.14-3.18 (1H), 4.82-4.87 (1H), 7.04 (1H), 7.31 (1H), 7.34-7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.64-7.67 (1H), 7.74-7.77 (1H), 8.16-8.19 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.87 хв; МС (ESIpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 31

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}-3-(морфолин-4-іл)пропан-1-амін



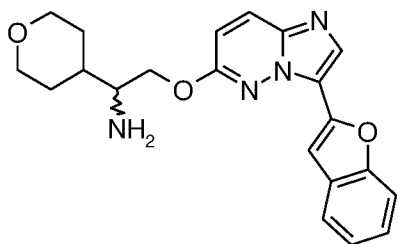
При 0-5 °С 278.4 мг (1.11 ммоль) 1-аміно-3-(морфолин-4-іл)пропан-2-ол етандіоат (1:1) додавали до 144.6 мг (3.62 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазин додавали. Льодяну баню видаляли і збовтували 2 год. при КТ. 26.7 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) додавали. Збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням 145 мг (66 %) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.70 (2H), 2.96-3.05 (1H), 3.08-3.17 (1H), 3.38-3.53 (4H), 5.38-5.48 (1H), 6.98 (1H), 7.24-7.37 (2H), 7.60-7.70 (3H), 8.11-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.71 хв; МС (ESIpos) m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 32

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанамін



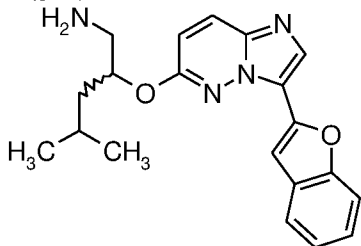
При 0-5 °С 107 мг (0.74 ммоль) 2-аміно-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанолу додавали до 29.7 мг (0.74 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії, промивали гексаном) в 5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазин. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували 2 год. при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Додавали етилацетат, шари розділяли. Водну фазу екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 85 мг (61 %) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.30-1.52 (2H), 1.55-1.62 (1H), 1.68-1.82 (2H), 3.04 (1H), 3.28 (2H), 3.84-3.92 (2H), 4.37 (1H), 4.56 (1H), 7.02 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.60 (1H), 7.61-7.64 (1H), 7.67-7.71 (1H), 8.13-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.82 хв; МС (ESIpos) m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 33

2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}-4-метилпентан-1-амін





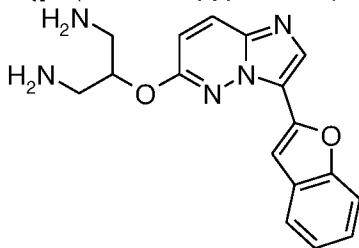
При 0-5 °С 173.8 мг (1.48 ммоль) 1-аміно-4-метилпентан-2-олу додавали до 59.3 мг (1.48 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і збовтували 1.5 год. при КТ.  
 5 Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 135 мг (52 %) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 0.89 (3H), 0.98 (3H), 1.55-1.65 (1H), 1.68-1.80 (2H), 2.97 (1H), 3.03 (1H), 5.36 (1H), 6.97 (1H), 7.25-7.36 (2H), 7.60-7.69 (3H), 8.11-8.16 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 1.01 хв; МС (ESIpos) m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 34

2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}пропан-1,3-діамін



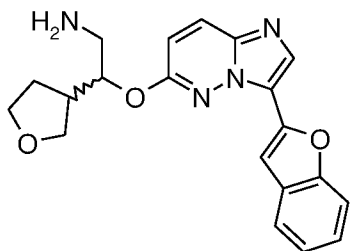
15 При 0-5 °С 100 мг (1.11 ммоль) 1,3-діамінопропан-2-олу додавали до 44.5 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою ДМФ, і нерозчинний продукт відфільтровували з одержанням 18.5 мг (10 %) продукту після висушування в вакуумі. Фільтрат очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати  
 20 додаткові 35 мг (17 %) продукту у вигляді солі з мурашиною кислотою.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.90-3.02 (4H), 5.02 (1H), 6.99 (1H), 7.24-7.35 (2H), 7.58-7.64 (2H), 7.72 (1H), 8.10-8.15 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.53 хв; МС (ESIpos) m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 35

30 2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси}-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанамін

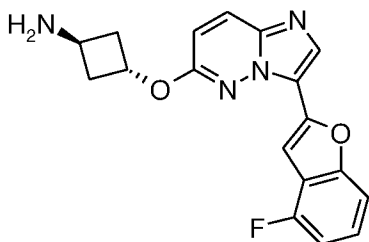


35 При 0-5 °С 186.5 мг (1.11 ммоль) 2-аміно-1-(тетрагідрофуран-3-іл)етанол гідрохлориду додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали два рази розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували.  
 40 Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 60 мг (30 %) продукту у вигляді суміші діастереомерів.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.51-1.92 (3H), 1.93-2.09 (1H), 2.73-3.11 (3H), 3.53-3.69 (2H), 3.69-3.85 (2H), 5.14-5.22 (1H), 6.97-7.04 (1H), 7.24-7.36 (2H), 7.55-7.66 (2H), 7.70-7.75 (1H), 8.13 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 36  
 транс-3-{{3-(4-Фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-  
 циклобутанамін



5 Стадія 1: В льодяній бані 17.4 мг (0.434 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 81.3 мг (0.434 ммоль) трет-бутил (транс-3-гідроксициклобутил)карбамату. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 73.5 мг (0.217 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 18 год. при 40°C

10 Реакційну суміш обережно виливали в напівнасичений розсіл. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, і концентрували з одержанням сирого продукту, який застосовували без додаткової очистки в стадії 2.

15 Стадія 2: До 95 мг сирого продукту з стадії 1 в 4 мл дихлорметану додавали 2 мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували протягом 30 хв. при КТ. Додавали 2 мл водного аміаку (30 об. % аміак у воді). Додавали воду і суміш екстрагували сумішшю з дихлорметану і метанолу (95:5 об. %). Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували.

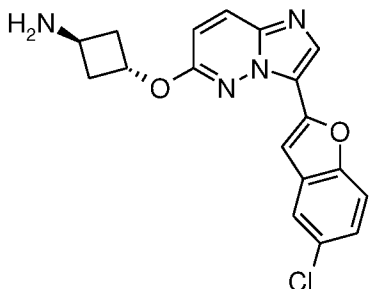
20 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 28 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.40-2.48 (2H), 2.54 (3H), 3.71-3.82 (1H), 5.43-5.53 (1H), 7.07 (1H), 7.16 (1H), 7.38 (1H), 7.52-7.61 (2H), 8.19-8.33 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.74 хв; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Приклад 37

транс-3-{{3-(5-Хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-  
 циклобутанамін



30 В льодяній бані 33.5 мг (0.838 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 2 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 69.1 мг (0.559 ммоль) транс-3-аміноциклобутанол гідрохлориду в 2 мл 1:1 суміші безводного ДМФ і безводного ТГФ. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 100 мг (0.279 ммоль) 6-хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

35 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

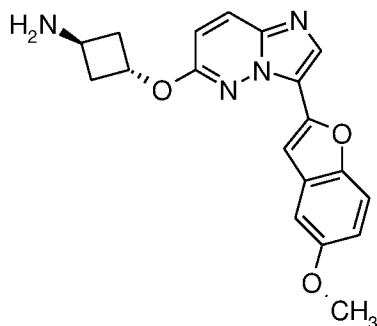
40 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 44 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.65-3.80 (1H), 5.46-5.58 (1H), 7.03 (1H), 7.30-7.38 (1H), 7.60 (1H), 7.63-7.70 (1H), 7.81 (1H), 8.12-8.20 (1H) (метиленові групи на частині циклобутилу є невидимими, ймовірно є скритими під ДМСО-піком).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.83 хв; МС (ESIpos) m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 38

транс-3-{{3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-  
циклобутанамін



В льодяній бані 25.4 мг (0.635 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній  
олії) розподіляли в 2 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 52.9 мг (0.43 ммоль) транс-  
3-аміноциклобутанол гідрохлориду в 2 мл 1:1 суміші безводного ДМФ і безводного ТГФ.  
Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали  
100 мг (0.287 ммоль) 6-хлор-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину,  
льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

Реакційну суміш охолоджували до КТ і до реакційної суміші додавали  
свіжоприготовлену суміш 9 мг (0.225 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в  
мінеральній олії) і 18 мг (0.146 ммоль) транс-3-аміноциклобутаноли гідрохлориду в 1 мл  
1:1 суміші з безводного ДМФ і безводного ТГФ. Перемішування при 40°C продовжували  
протягом 18 год.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом.  
Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

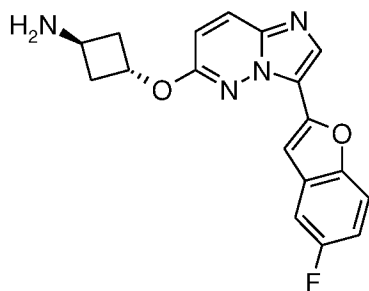
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 54 мг зазначеної в  
заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.53 (4H), 3.68-3.77 (1H), 3.79 (3H),  
5.47-5.58 (1H), 6.90 (1H), 7.00 (1H), 7.26 (1H), 7.48-7.57 (2H), 8.09-8.17 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): Rt = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 39

транс-3-{{3-(5-Фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-  
циклобутанамін



Стадія 1: В льодяній бані 11.5 мг (0.288 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в  
мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. 53.9 мг (0.288 ммоль) трет-бутил  
(транс-3-гідроксициклобутил)карбамат повільно додавали. Після повного додавання  
збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 69 мг (0.144 ммоль) 6-  
хлор-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину, льодяну баню видаляли і  
одержану суміш перемішували протягом 18 год. при 40°C

Реакційну суміш обережно виливали в напівнасичений розсіл. Водний шар  
екстрагували дихлометаном. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом  
натрію, і концентрували з одержанням сирого продукту, який застосовували без  
додаткової очистки в стадії 2.

Стадія 2: До 63 мг сирого продукту з стадії 1 в 4 мл дихлометану додавали 2 мл  
трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували протягом 30 хв. при КТ додавали 2 мл  
водного аміаку (30 об. % аміак у воді). Додавали воду і суміш екстрагували сумішшю з  
дихлометану і метанолу (95:5 об. %). Органічний шар висушували над сульфатом магнію  
і концентрували.

Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 18 мг зазначеної в

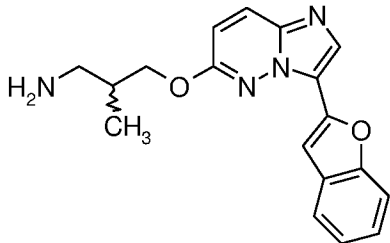
заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.56-2.63 (4H), 3.78-3.87 (1H), 5.53-5.62 (1H), 7.07 (1H), 7.16-7.24 (1H), 7.48-7.53 (1H), 7.62 (1H), 7.67-7.72 (1H), 8.17-8.25 (2H).

5 РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.74 хв; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 40

3-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-метилпропан-1-амін



10 В льодяній бані 44.5 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 8 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 99.2 мг (1.11 ммоль) 3-аміно-2-метил-пропан-1-ол. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 150 мг (0.556 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

15 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

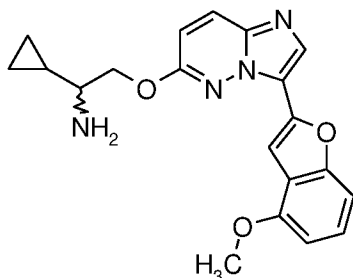
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 147 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.12 (3H), 2.22-2.32 (1H), 2.74-2.82 (1H), 2.87-2.96 (1H), 4.40-4.54 (2H), 7.03-7.11 (1H), 7.26-7.42 (2H), 7.68 (2H), 7.73-7.80 (1H), 8.16-8.23 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 41

25 1-Циклопропіл-2-{{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етанамін



30 В льодяній бані 32 мг (0.8 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 73.5 мг (0.534 ммоль) 2-аміно-2-циклопропілетанола гідрохлориду і 1 мл безводного ДМФ. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 80 мг (0.267 ммоль) 6-хлор-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 20 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

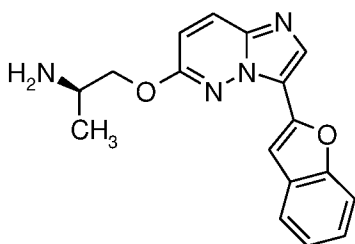
35 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 52 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 0.44 (4H), 0.80-0.97 (1H), 2.63-2.71 (1H), 3.91 (3H), 4.25-4.33 (1H), 4.53-4.62 (1H), 6.83 (1H), 7.01 (1H), 7.19-7.32 (2H), 7.53 (1H), 8.09-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.82 хв; МС (ESIpos) m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 42

(2R)-1-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-2-амін



В льодяній бані 57.8 мг (1.44 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 6 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 117 мг (1.56 ммоль) (R)-2-аміно-пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 300 мг (1.11 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 18 год. при КТ.

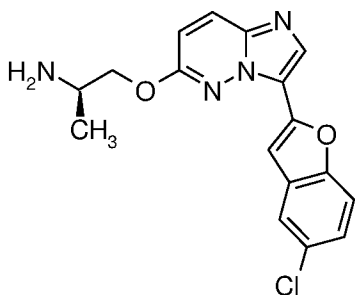
Реакційну суміш обережно виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Осад відфільтровували і піддавали флеш-хроматографії з одержанням 23 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.16 (3H), 1.70-1.75 (1H), 4.28 (2H), 7.06 (1H), 7.30 (2H), 7.62 (1H), 7.64 (1H), 7.73-7.77 (1H), 8.15-8.20 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.78 хв; МС (ESIpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Приклад 43

(2R)-1-{{3-(5-Хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси}-пропан-2-амін



В льодяній бані 21 мг (0.526 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 3.5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 39.5 мг (0.526 ммоль) (R)-2-аміно-пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 94.1 мг (0.263 ммоль) 6-хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 16 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

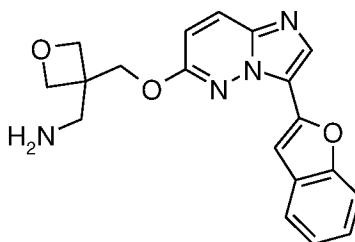
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 72 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.20 (3H), 3.43 (1H), 4.29-4.41 (2H), 7.03 (1H), 7.33 (1H), 7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.79 (1H), 8.13-8.20 (2H).

30 РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.91 хв; МС (ESIpos) m/z = 343 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 44

1-[3-({3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл}окси)метил]оксетан-3-іл]метанамін



35 В льодяній бані 23.7 мг (0.593 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4.8 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 69.5 мг (0.593 ммоль) ([3-

(амінометил)оксетан-3-іл]метанолу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 80 мг (0.297 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину, льодяну банку видаляли, і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

5 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

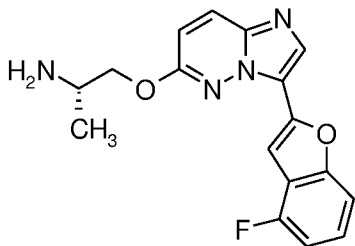
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 64 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.12 (2H), 3.82-3.91 (2H), 4.49 (2H), 4.58 (2H), 4.76 (2H), 7.07 (1H), 7.27-7.40 (2H), 7.66 (1H), 7.73-7.80 (2H), 8.19 (2H).

PX-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 45

(2S)-1-{{3-(4-Фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-пропан-2-амін



15

В льодяній бані 21.2 мг (0.532 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 39.9 мг (0.532 ммоль) (S)-2-амінопропан-1-олу. Після повного додавання продовжували збовтування при 0°C протягом 15 хв. Додавали 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину, льодяну банку видаляли, і одержану суміш перемішували протягом 23 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

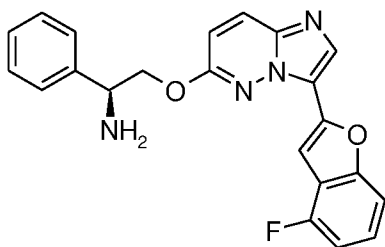
20 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 41 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.12 (3H), 1.63-1.98 (1H), 4.23 (2H), 7.04 (1H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.49-7.55 (2H), 8.12-8.17 (2H).

PX-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.85 хв; МС (ESIpos) m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 46

30 (1S)-2-{{3-(4-Фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл}окси}-1-фенілетанамін



35 В льодяній бані 21.2 мг (0.532 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 73 мг (0.532 ммоль) (S)-2-фенілгліцинолу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину, льодяну банку видаляли і одержану суміш перемішували протягом 23 год. при 40°C.

40 Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

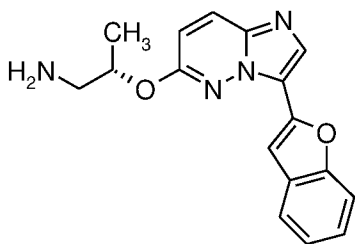
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 41 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 4.42 (2H), 4.59 (1H), 7.00 (1H), 7.07-7.15 (1H), 7.22-7.29 (1H), 7.30-7.38 (3H), 7.48-7.56 (4H), 8.11-8.18 (2H).

PX-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.95 хв; МС (ESIpos) m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 47

(2S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін



5 В льодяній бані 3.91 г (97.9 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 616 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 5 г (65.2 ммоль) (S)-1-амінопропан-2-ол. Після повного додавання, збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 8.78 г (32.6 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 12 год. при КТ.

10 Реакційну суміш обережно виливали в 500 мл напівнасиченого розсолу. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували.

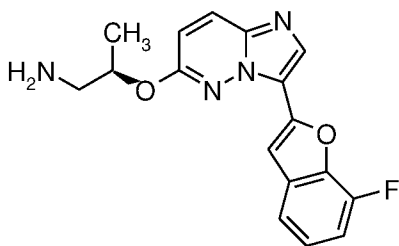
Сирий продукт дигерували з метил-трет-бутиловим ефіром з одержанням 5.5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.18 (3H), 3.28-3.43 (2H), 3.94-4.08 (1H), 4.81 (1H), 6.85 (1H), 7.19-7.33 (3H), 7.54 (1H), 7.59 (1H), 7.64-7.70 (1H), 7.79 (1H), 7.90 (1H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.76 хв; МС (ESIpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 48

(2R)-2-{{3-(7-Фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін



20 В льодяній бані 21.3 мг (0.532 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 39.9 мг (0.532 ммоль) (R)-1-амінопропан-2-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли, і одержану суміш перемішували протягом 18 год. при КТ.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

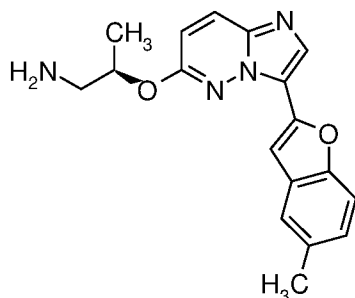
30 Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 58 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.46 (3H), 2.96 (2H), 5.18-5.31 (1H), 7.02 (1H), 7.21-7.37 (2H), 7.55-7.73 (2H), 8.12-8.27 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.83 хв; МС (ESIpos) m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 49

35 (2R)-2-{{3-(5-Метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін



В льодяній бані 20.6 мг (0.515 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. 38.7 мг (0.515 ммоль) (R)-1-аміно-пропан-2-ол повільно додавали. Після повного додавання збовтування продовжували при 0°C протягом 15 хв. Додавали 100.0 мг (0.257 ммоль) 6-Хлор-3-(5-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 48 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

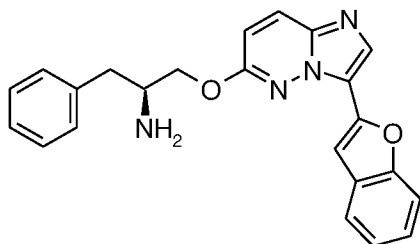
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 46 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 1.42 (3H), 2.38 (3H), 2.87 (2H), 5.15 (1H), 6.96 (1H), 7.08-7.15 (1H), 7.46-7.53 (3H), 8.07-8.16 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.84 хв; МС (ESIpos) m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 50

(2S)-1-([3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси)-3-фенілпропан-2-амін



В льодяній бані 29.7 мг (0.742 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 112 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 60.0 мг (0.20 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-б]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

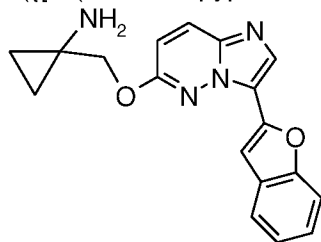
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 117 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.74-2.82 (1H), 2.92 (1H), 3.45-3.52 (1H), 4.27 (1H), 4.40 (1H), 7.03 (1H), 7.18 (1H), 7.23-7.37 (6H), 7.50 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.11-8.18 (2H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.92 хв; МС (ESIpos) m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 51

1-([3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-б]піридазин-6-іл]окси)метилциклопропанамін



В льодяній бані 20.4 мг (0.512 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 4 мл безводного ТГФ. Повільно додавали 44.6 мг (0.512 ммоль) (1-



аміноциклопропіл)метанолу, розчиненого в суміші з 2 мл безводного ТГФ і 2 мл безводного ДМФ. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 100 мг (0.371 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

20 мг (0.23 ммоль) (1-аміноциклопропіл)-метанолу, розчиненого в 1 мл безводного ТГФ обробляли за допомогою 9.2 мг (0.23 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) при 0°C протягом 15 хв. Одержану суміш після цього додавали в реакційну колбу і реакційну суміш перемішували протягом 48 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, і концентрували.

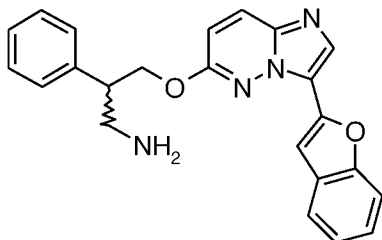
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 14 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0.60 - 0.67 (m, 2H), 0.72 - 0.79 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.79 хв; МС (ESIpos) m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 52

3-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-фенілпропан-1-амін



В льодяній бані 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в суміші з 4 мл безводного ТГФ і 4 мл безводного ДМФ. Повільно додавали 209 мг (1.11 ммоль) 3-аміно-2-фенілпропан-1-олу гідрохлориду. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 150 мг (0.556 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 72 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували.

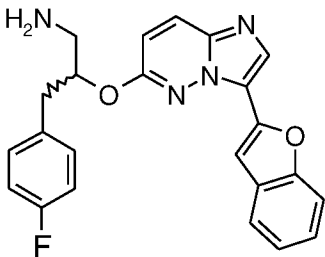
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 149 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.99-3.07 (1H), 3.13-3.21 (1H), 3.34-3.43 (1H), 4.70-4.85 (2H), 6.97 (1H), 7.23-7.42 (7H), 7.60-7.68 (3H), 8.09-8.16 (2H), 8.27 (1H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.86 хв; МС (ESIpos) m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 53

2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-(4-фторфеніл)пропан-1-амін



Стадія 1: Деяку кількість малих кристалів йоду додавали до 1.145 г (47.1 ммоль) стружки магнію в 25 мл безводного діетилового ефіру. Розчин 8.906 г (47.1 ммоль) 1-(бромметил)-4-фторбензола додавали в 20 мл безводного діетилового ефіру. Суміш збовтували 1 год. в колбі зі зворотним холодильником і реакційну суміш охолоджували до КТ. Цей розчин повільно додавали при охолодженні льодяною банею до 2.5 г (15.7 ммоль) трет-бутил (2-оксоетил)карбамату в 25 мл безводного ТГФ. Суміш збовтували протягом ночі при КТ. Додавали насичений розчин хлориду амонію, шари розділяли і

водну фазу і екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали два рази водою, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (гексан/етилацетат градієнт 1:1) з одержанням 1.72 г (41 %) продукту.

5  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta$  [част. на млн.] = 1.45 (9H), 2.64-2.82 (2H), 3.00-3.13 (1H), 3.28-3.41 (1H), 3.85-3.95 (1H), 4.81-4.99 (1H), 6.95-7.04 (2H), 7.18 (2H).

Стадія 2: 1.62 мл (6.50 ммоль) розчину хлористого водню (4M в 1,4-диоксан) повільно додавали до 0.35 г (1.30 ммоль) трет-бутил [3-(4-фторфеніл)-2-гідроксипропіл]карбамату в 2.8 мл 1,4-діоксану. Суміш збовтували протягом ночі при КТ. Концентрували на роторному випарному апараті. Твердий залишок розтирали в порошок два рази з діетиловим ефіром і три рази з толуолом. Тверду речовину висушували при 45 °С під вакуумом з одержанням 240 мг (90 %) продукту у вигляді хлористого водню.

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [част. на млн.] = 2.51-2.84 (4H), 3.78-3.90 (1H), 7.03-7.13 (2H), 7.19-7.28 (2H), 7.95 (3H).

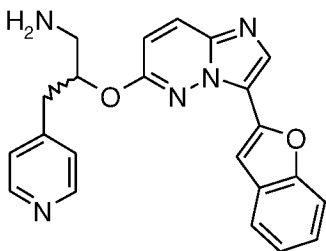
15 Стадія 3: При 0-5 °С 240 мг (1.17 ммоль) 1-аміно-3-(4-фторфеніл)пропан-2-олу гідрохлориду додавали до 93.3 мг (2.33 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 157.4 мг (0.58 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали два рази розсолем, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ з одержанням 18 мг (8 %) продукту.

20  $^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [част. на млн.] = 2.93 (2H), 3.11-3.20 (2H), 5.33-5.39 (1H), 7.01 (1H), 7.07 (2H), 7.32-7.40 (4H), 7.57 (1H), 7.66-7.69 (1H), 7.75 (1H), 8.16 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t$  = 1.27 хв; МС (ESIpos)  $m/z$  = 403 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 54

2-{{[3-(1-Бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-(піридин-4-іл)пропан-1-амін



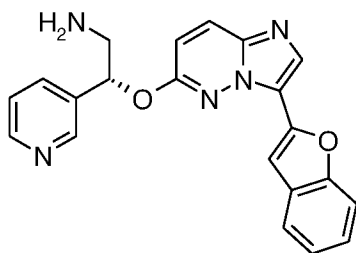
30 При 0-5 °С 269.5 мг (1.11 ммоль) 1-аміно-3-(піридин-4-іл)пропан-2-олу етандіоату (1:1) (розчиняли в 4 мл безводного ДМФ і висушували 96 год. над 0.3 нм молекулярним ситом) додавали до 133.5 мг (3.34 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 4 мл безводного ДМФ. Через 5 хв. збовтування на льодяній бані, додавали 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-іл)-6-хлорімідазо[1,2-b]піридазин. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію. Екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали два рази розсолем, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 26 мг (12 %) продукту.

35  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [част. на млн.] = 2.93-3.10 (2H), 3.11-3.26 (2H), 5.47-5.59 (1H), 6.96 (1H), 7.26-7.39 (4H), 7.52 (1H), 7.60-7.72 (2H), 8.10-8.18 (2H), 8.38 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2):  $R_t$  = 0.63 хв; МС (ESIpos)  $m/z$  = 386 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 55, Спосіб А

45 (2R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-(піридин-3-іл)етанамін



При 0-5 °С 157 мг (0.74 ммоль) (1R)-2-аміно-1-(піридин-3-іл)етанол дигідрохлорид додавали до 89 мг (2.23 ммоль) гідриду натрію (60 % в мінеральній олії) в 5 мл безводного ДМФ. Після 15 хв. збовтування на льодяній бані додавали 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофур-2-іл)-6-хлорімідазо-[1,2-б]піридазину. Льодяну баню видаляли і суміш збовтували 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в напівнасичений розчин хлориду амонію, і екстрагували чотири рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Осад очищували за допомогою ВЕРХ. Розчин після ВЕРХ доводили до лужного значення рН і концентрували. Залишок розчиняли в хлороформі, промивали два рази водою, висушували над сульфатом магнію і концентрували з одержанням 95 мг (68 %) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 3.04-3.08 (1H), 3.12-3.17 (1H), 6.01-6.05 (1H), 7.18 (1H), 7.25 (1H), 7.34 (2H), 7.40-7.43 (1H), 7.62-7.65 (1H), 7.76-7.79 (1H), 7.95-7.98 (1H), 8.12 (1H), 8.21 (1H), 8.47-8.50 (1H), 8.83 (1H).

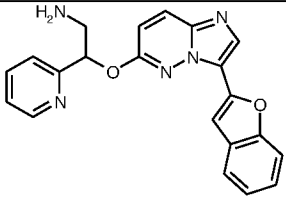
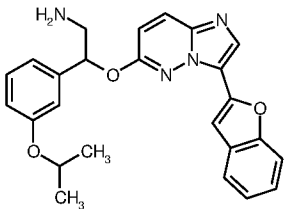
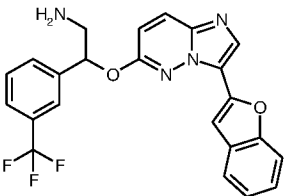
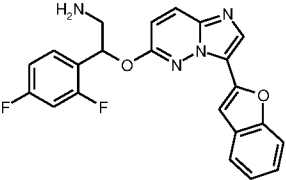
РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.74 хв; МС (ESIpos) m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади в таблиці 2 одержували за аналогією зі способом А.

Таблиця 2

Приклад	Структура	Назва	<sup>1</sup> H-ЯМР	ХЖМС Rt [хв]; (ESIpos) m/z [M+H] <sup>+</sup> ; ХЖМС Спосіб	Вихід [%]
56		2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)-імідазо-[1,2-б]-піридазин-6-іл]окси}-2-(4-фтор-феніл)-етанамін	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ [част. на млн.] = 2.97-3.05 (1H), 3.07-3.15 (1H), 5.96-6.03 (1H), 7.13 (1H), 7.17-7.26 (3H), 7.31 (2H), 7.56-7.63 (3H), 7.72-7.78 (1H), 8.08 (1H), 8.17 (1H)	1.04 хв; 389; Спосіб 2	39
57		2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)-імідазо-[1,2-б]-піридазин-6-іл]окси}-2-(піридин-2-іл)-етанамін	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ [част. на млн.] = 3.11-3.21 (2H), 5.93 (1H), 7.19-7.25 (2H), 7.28-7.38 (3H), 7.51 (1H), 7.59-7.64 (1H), 7.71-7.81 (2H), 8.10	0.80 хв; 372; Спосіб 2	41

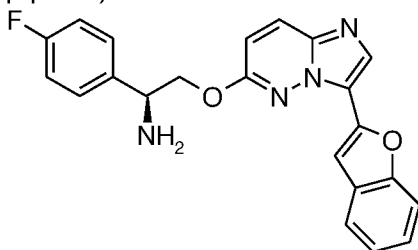
Таблиця 2

Приклад	Структура	Назва	<sup>1</sup> H-ЯМР	ХЖМС Rt [хв]; (ESIpos) m/z [M+H] <sup>+</sup> ; ХЖМС Спосіб	Вихід [%]
			(1H), 8.22 (1H), 8.69-8.74 (1H)		
58		2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)-імідазо-[1,2-б]-піридазин-6-іл]окси}-2-(3-ізо-пропокси-феніл)-етанамін	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ [част. на млн.] = 1.14 (6H), 3.04-3.11 (1H), 3.12-3.21 (1H), 4.49-4.61 (1H), 5.98-6.06 (1H), 6.76-6.85 (1H), 7.08 (1H), 7.11-7.19 (2H), 7.24-7.38 (4H), 7.59-7.66 (1H), 7.71-7.78 (1H), 8.10 (1H), 8.19 (1H)	1.01 хв; 429; Спосіб 2	49
59		2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)-імідазо-[1,2-б]-піридазин-6-іл]окси}-2-[3-(три-фтор-метил)-феніл]-етанамін	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ [част. на млн.] = 3.21-3.40 (2H), 6.08 (1H), 6.94 (1H), 7.12 (1H), 7.30 (2H), 7.48-7.66 (4H), 7.70 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H), 8.13 (1H)	1.0 хв; 439; Спосіб 2	58
60		2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)-імідазо-[1,2-б]-піридазин-6-іл]окси}-2-(2,4-ди-фтор-феніл)-етанамін	<sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ [част. на млн.] = 3.25-3.33 (2H), 6.34-6.38 (1H), 6.92 (3H), 7.27-7.34 (3H), 7.36-7.43 (1H), 7.51 (1H), 7.63-	0.95 хв; 407; Спосіб 2	62

Таблиця 2

Приклад	Структура	Назва	<sup>1</sup> H-ЯМР	ХЖМС Rt [хв]; (ESIpos) m/z [M+H] <sup>+</sup> ; ХЖМС Спосіб	Вихід [%]
			7.67 (1H), 7.97 (1H), 8.13 (1H)		

Приклад 61  
(1S)-2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-(4-фторфеніл)етанамін



5

В льодяній бані 45 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл тетрагідрофурану. Повільно додавали 142 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-Аміно-2-(4-фторфеніл)етанолу гідрохлориду. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 100 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 120 год. при 40°C.

10

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували.

Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 96 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

15

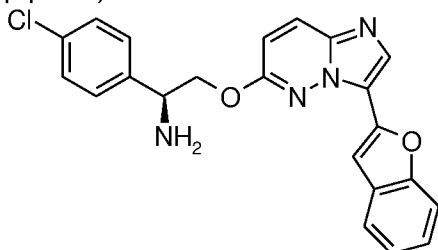
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.51-2.55 (2H), 4.48 (1H), 4.58 (2H), 7.00 (1H), 7.20 (2H), 7.31 (2H), 7.53-7.62 (3H), 7.63-7.73 (2H), 8.11-8.23 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.92 хв; МС (ESIpos) m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 62

20

(1S)-2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-(4-хлорфеніл)етанамін



25

В льодяній бані 45 мг (1.11 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 5 мл тетрагідрофурану. Повільно додавали 154 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-аміно-2-(4-хлорфеніл)етанолу гідрохлориду. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 100 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 120 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували

30

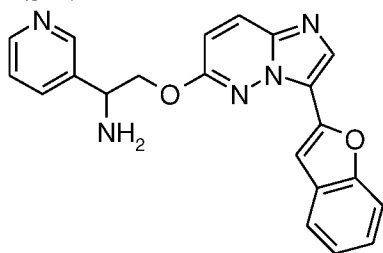
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 65 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.51-2.55 (2H), 4.46 (1H), 4.58 (2H), 6.99 (1H), 7.31 (2H), 7.42 (2H), 7.53-7.60 (3H), 7.67 (2H), 8.12-8.22 (2H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 0.96 хв; МС (ESIpos) m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 63

5 2-{{3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-(піридин-3-іл)етанамін



В льодяній бані 119 мг (2.97 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 20 мл тетрагідрофурану. Повільно додавали 410 мг (2.97 ммоль) 2-аміно-3-піридинілетанолу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. 400 мг (1.48 ммоль) проміжної сполуки 2 додавали, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 18 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували

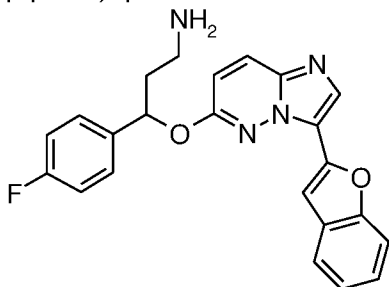
Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 356 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 4.44-4.51 (1H), 4.58-4.69 (2H), 7.01 (1H), 7.36 (3H), 7.62 (3H), 7.93-8.00 (1H), 8.12-8.23 (2H), 8.46-8.53 (1H), 8.73 (1H).

РХ-МС (Спосіб 3): R<sub>t</sub> = 0.74 хв; МС (ESIpos) m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 64

20 3-{{3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-(4-фторфеніл)пропан-1-амін



В льодяній бані 18 мг (0.741 ммоль) гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральній олії) розподіляли в 11 мл тетрагідрофурану. Повільно додавали 94 мг (0.556 ммоль) 3-аміно-1-(4-фторфеніл)пропан-1-олу. Після повного додавання збовтування при 0°C продовжували протягом 15 хв. Додавали 100 мг (0.371 ммоль) проміжної сполуки 2, льодяну баню видаляли і одержану суміш перемішували протягом 17 год. при 40°C.

Реакційну суміш обережно виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію і концентрували

Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ, щоб одержати 27 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ [част. на млн.] = 2.05-2.19 (1H), 2.20-2.34 (1H), 2.85-2.94 (2H), 6.16-6.23 (1H), 7.15 (1H), 7.21-7.39 (5H), 7.63 (3H), 7.75-7.81 (1H), 8.11 (1H), 8.19 (1H), 8.38 (1H).

РХ-МС (Спосіб 2): R<sub>t</sub> = 1.0 хв; МС (ESIpos) m/z = 403 [M+H]<sup>+</sup>.

Крім того, сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу можуть бути перетворені у будь-яку сіль, як описано в даній заявці, будь-яким способом, відомим спеціалісту в даній галузі техніки. Подібним чином, будь-яка сіль сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу може бути перетворена у вільну сполуку будь-яким способом, відомим спеціалісту в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції сполук відповідно до винаходу

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук згідно з даним винаходом. Ці композиції можуть бути застосовані досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнту, що має в цьому

потребу. Пацієнт для цілей даного винаходу є ссавцем, включаючи людину, що має потребу в лікуванні конкретного стану або хвороби. Тому, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які відповідно до даного винаходу містять фармацевтично прийнятний носій та фармацевтично ефективну кількість сполуки або її солі згідно з даним винаходом.

5 Фармацевтично прийнятний носій переважно представляє собою носій, який є відносно нетоксичним та нешкідливим для пацієнта при концентраціях, сумісних з ефективною активністю діючої речовини таким чином, щоб будь-які побічні ефекти, приписувані носію, не приводять до послаблення сприятливих ефектів діючої речовини. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно являє собою таку кількість, що приведе до результату або робить

10 вплив на конкретний стан, що піддають лікуванню. Сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими з рівня техніки, використовуючи будь-які ефективні звичайні форми дозовані лікарські форми, включаючи препарати з негайним, уповільненим та відстроченим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, сублінгвально, ректально, вагінально тощо.

15 Для перорального введення сполуки можуть бути приготовлені у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пігулки, таблетки, льодяники, пастилки, порошки, розчини, суспензії або емульсії, і можуть бути приготовлені відповідно до методів, добре відомих з рівня техніки для одержання фармацевтичних композицій. Тверді дозовані лікарські форми

20 можуть представляти собою капсулу, яка може бути звичайного типу, яка має оболонку з твердого або м'якого желатину, що містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини та інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію та кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути

25 таблетовані зі стандартними основами для таблеток, такими як лактоза, сахароза і кукурудзяний крохмаль у комбінації зі зв'язувальними речовинами, такими як аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегрувальними засобами, призначеними для того, щоб сприяти розпаду та розчиненню таблетки після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль і гуарова смола, трагакантова камедь,

30 аравійська камедь, змащувальними речовинами, призначеними для поліпшення текучості при гранулюванні таблеток і для запобігання прилипанню матеріалу таблеток до поверхні таблеткових голівок та пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвниками, забарвлюючими засобами та ароматизаторами, такими як м'ята перцева, вінтергренава олія або вишневий ароматизатор, призначеними для посилення естетичних якостей таблеток та, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта. Придатні

35 допоміжні речовини для використання в пероральних рідких дозованих формах включають дифосфат кальцію і розріджувачі, такі як вода і спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт та поліетиленові спирти, або з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендувального засобу або емульгувального засобу або без них. Різні інші

40 речовини можуть бути присутніми у вигляді покриття або для модифікації іншим способом фізичної форми одиниці дозування. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або за допомогою обох речовин.

Здатні до диспергування порошки та гранули є придатними для приготування водної суспензії. Вони забезпечують діючу речовину в суміші з диспергувальним або змочувальним

45 засобом, суспендувальним засобом та одним або декількома консервантами. Придатні диспергувальні або змочувальні засоби та суспендувальні засоби представляють собою вже зазначені вище засоби. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджуючі засоби, ароматизатори та забарвлювальні засоби, описані вище.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть бути

50 представлені у вигляді емульсій олія-у-воді. Олійна фаза може представляти собою рослинну олію, таку як рідкий парафін або суміш рослинних олій. Придатні емульгувальні засоби можуть являти собою (1) природні смоли, такі як смола акації та трагакантова камедь, (2) природні фосфатиди, такі як соєві боби та лецитин, (3) складні ефіри або неповні складні ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітанмоноолеат, (4) продукти конденсації

55 зазначених неповних складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, сорбітанмоноолеат поліоксietилу. Емульсії можуть також містити підсолоджувальні засоби та ароматизатори.

Олійні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування діючої речовини в рослинній олії, такій як, наприклад, арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральній олії, такій як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити загусник,

60 такий як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть

також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксibenзоат; один або декілька забарвлюючих засобів; один або декілька ароматизувальних засобів; та один або декілька підсолоджуючих засобів, таких як сахароза або сахарин.

5 Сиропи та еліксири можуть бути приготовлені за допомогою підсолоджуючих засобів, таких як, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі склади можуть також містити пом'якшувальний засіб і консервант, такий як метилпарабен і пропілпарабен та ароматизатори і забарвлювальні засоби.

10 Сполуки відповідно до даного винаходу також можна вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язово або інтраперітонеально, у вигляді ін'єкційних дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, що може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водні розчини декстрази та родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропіловий спирт або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, гліцеринкеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як полі(етиленгліколь) 400, олія, кислота жирного ряду, складний ефір жирної кислоти або гліцерид кислоти жирного ряду, або ацетильований гліцерид кислоти жирного ряду з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендувального засобу, такого як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгувальний та інші фармацевтичні ад'юванти.

20 Приклади олій, які можуть використовуватися в парентеральних препаратах даного винаходу, включають оливи з нафти, масла тваринного, олії рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісова олія, соєва олія, кунжутна олія, бавовникова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, вазелін і мінеральна олія. Придатні кислоти жирного ряду включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту та міристинову кислоту. Придатні складні ефіри кислоти жирного ряду включають, наприклад, етилолеат й ізопропілміристанат. Придатні мила включають солі кислоти жирного ряду та лужного металу, амонію та триетаноламіну та придатні детергенти включають катіоноактивні детергенти, наприклад, галогеніди диметилдіалкіламонію, галогеніди алкілпіридинію, і алкіламінацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл-, арил- і олефісульфонати, алкіл-, олефіл-, простий ефір та сульфати моногліцериду та сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних амінів, алканоламіди жирних кислот, та полі(оксietilen-оксипропілен)и або співполімери етиленоксиду або пропіленоксиду; та амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

35 Парентеральні композиції відповідно до даного винаходу типово будуть містити приблизно від 0,5 % приблизно до 25 % за вагою діючої речовини в розчині. Також переважно можуть застосовуватися консерванти та буфери. Для того, щоб мінімізувати або усунути подразнення в місці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіоногенну поверхнево-активну речовину, що має гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в такому препараті переважно знаходиться в межах приблизно від 5 % приблизно до 15 % за вагою. Поверхнево-активна речовина може представляти собою один компонент, що має вищезгаданий ГЛБ, або може представляти собою суміш двох або більше компонентів, що мають бажаний ГЛБ.

45 Прикладами поверхнево-активних речовин, використовуваних у парентеральних препаратах, є клас складних ефірів поліетиленсорбітану та кислоти жирного ряду, наприклад, сорбітанмоноолеат та високомолекулярні продукти приєднання етиленоксиду з гідрофобною основою, сформовані конденсацією пропіленоксиду із пропіленгліколем.

50 Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у вигляді стерильних водних суспензій для ін'єкцій. Такі суспензії можуть бути приготовлені відповідно до відомих способів з використанням придатних диспергувальних або змочувальних засобів та суспендувальних засобів, таких як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; диспергувальних або змочувальних засобів, які можуть являти собою природний фосфатид, такий як лецитин, продукт конденсації алкіленоксиду з кислотою жирного ряду, наприклад, стеарат поліоксietилену, продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксицетанол, продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з кислоти жирного ряду та гекситолу, такий як сорбітолмоноолеат поліоксietилену, або продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з кислоти жирного ряду та гекситолангідриду, 60 наприклад, сорбітанмоноолеат поліоксietилену.



Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Розріджувачі та розчинники, які можуть використовуватися, включають, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини натрію хлориду та ізотонічні розчини глюкози. Додатково як розчинники або як суспендувальне середовище звичайно застосовують стерильні нелеткі олії. Для цієї мети може використовуватися будь-яке м'яка нелетка олія, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у одержанні ін'єкцій можуть використовуватися кислоти жирного ряду, такі як олеїнова кислота.

Композицію відповідно до винаходу також можна вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути приготовлені шляхом змішування діючої речовини з придатним не подразнювальним наповнювачем, що є твердим при звичайних температурах, але стає рідким при ректальній температурі й таким чином буде танути в прямій кишці для вивільнення діючої речовини. Такі матеріали включають, наприклад, масло какао та поліетиленгліколь.

Іншим препаратом, що використовують в способах відповідно до даного винаходу, використовує трансдермальні системи доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для забезпечення безперервного або переривчастого введення сполук згідно з даним винаходом в контрольованих кількостях. Конструкція та використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних засобів добре відомі з рівня техніки (див., наприклад, патент США № 5 023 252, виданий 11 червня 1991 р., включений в дану заявку шляхом посилання). Такі пластири можуть бути сконструйовані для безперервної, пульсувальної доставки або доставки «на вимогу» фармацевтичних засобів.

Препарати з контрольованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомальні, полімерні мікросферні та полімерні гелеві препарати, які відомі в даній галузі.

Може бути бажаним або необхідним вводити фармацевтичну композицію пацієнту через механічний пристрій доставки. Конструкція та використання механічних пристроїв доставки для введення фармацевтичних засобів добре відомі в даній галузі. Прямі методи, наприклад, для введення лікарського засобу безпосередньо в головний мозок звичайно залучають розміщення катетера для доставки препарату в систему шлуночків пацієнта, щоб обійти гемоенцефалічний бар'єр. Одна з таких систем доставки, яка імплантується і яку використовують для транспорту засобів у певні анатомічні ділянки організму, описана в патенті США № 5 011 472, опублікованому 30 квітня 1991 р.

Композиції згідно з даним винаходом також можуть містити інші звичайні фармацевтично прийнятні компоненти, звичайно позначувані як носії або розріджувачі, якщо це необхідно або за бажанням. Можуть використовуватися звичайні процедури для підготовки таких композицій у відповідних дозованих формах. Такі компоненти та процедури включають описані в наведених нижче посиланнях, кожне з яких включене в дану заявку як посилання: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; i Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Звичайно використовувані фармацевтичні компоненти, які можуть використовуватися як відповідні для приготування композиції для призначеного для них шляхів введення, включають:

підкислювальні засоби (приклади включають, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

засоби для підлугування (приклади включають, крім інших, розчин аміаку, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідрооксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, але не обмежуються ними, порошкоподібну целюлозу та активоване деревне вугілля);

гази, що застосовують для розпилення аерозолів (приклади включають, але не обмежуються ними, вуглекислий газ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$  і  $\text{CClF}_3$ );

засоби для витиснення повітря (приклади включають, але не обмежуються ними, азот і аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, але не обмежуються ними, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

протимикробні консерванти (приклади включають, але не обмежуються ними,

хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензиловий спирт, хлорид цетилпіридинію, хлоробутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурію нітрат та тимерозал);

антиоксиданти (приклади включають, але не обмежуються ними, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфору кислоту, монотіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, сульфоксилат формальдегід натрію, метабісульфіт натрію);

зв'язувальні речовини (приклади включають, але не обмежуються ними, блок-полімери, природний та синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани та співполімери стиролу і бутадієну);

буферні речовини (приклади включають, але не обмежуються ними, метафосфат калію, фосфат дикалію, ацетат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат цитрату натрію);

засоби-носії (приклади включають, але не обмежуються ними, сироп гуміарабіку, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяне масло, мінеральне масло, арахісове масло, сезамове масло, бактеріостатичний натрію хлорид для ін'єкцій та бактеріостатичну воду для ін'єкції);

хелатоутворювальні засоби (приклади включають, але не обмежуються ними, едетат динатрію та етилендіамінтетраоцтову кислоту),

барвники (приклади включають, але не обмежуються ними, FD&C Червоний № 3, FD&C Червоний № 20, FD&C Жовтий № 6, FD&C Синій № 2, D&C Зелений № 5, D&C Помаранчевий № 5, D&C Червоний № 8, палений цукор та оксид заліза червоний);

засоби, що освітлюють (приклади включають, але не обмежуються ними, бентоніт);

емульгувальні засоби (приклади включають, але не обмежуються ними, аравійську камедь, цетомакроголь, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);

агенти для інкапсулювання (приклади включають, але не обмежуються ними, желатин і ацетатфталат целюлози);

ароматизатори (приклади включають, але не обмежуються ними, анісову олію, коричну олію, какао, ментол, апельсинову олію, олію м'яти перцевої і ванілін);

гігроскопічні речовини (приклади включають, але не обмежуються ними, гліцерин, пропіленгліколь і сорбіт);

відмучувальні засоби (приклади включають, але не обмежуються ними, мінеральну олію і гліцерин);

олії (приклади включають, але не обмежуються ними, арахісову олію, мінеральну олію, оливкову олію, арахісову олію, кунжутну олію і рослинну олію);

основи мазей (приклади включають, але не обмежуються ними, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, вазелинову олію, гідрофільну вазелинову олію, білу мазь, жовту мазь і мазь на основі розової води);

засоби, що посилюють проникність (трансдермальна доставка) (приклади включають, але не обмежуються ними, моногідрокси- або полігідроксиспирти, одноатомні або багатоатомні спирти, насичені або ненасичені спирти жирного ряду, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні олії, похідні фосфатиду, цефалін, терпени, аміди, прості ефіри, кетони й сечовини);

пластифікатори (приклади включають, але не обмежуються ними, діетилфталат і гліцерин);

розчинники (приклади включають, але не обмежуються ними, етанол, кукурудзяну олію, бавовникову олію, гліцерин, ізопропанол, мінеральну олію, олеїнову кислоту, арахісову олію, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій і стерильну воду для промивання);

агенти, що посилюють твердість (приклади включають, але не обмежуються ними, цетиловий спирт, цетилові складні ефіри, віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск та жовтий віск);

основи для супозиторіїв (приклади включають, але не обмежуються ними, олію какао і поліетиленгліколі (суміші));

поверхнево-активні речовини (приклади включають, але не обмежуються ними, хлорид бензалконію, ноноксинол 10, октоксинол 9, полісорбат 80, лаурилсульфат натрію і сорбітанмонопальмітат);

суспендувальні агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, агар, бентоніт, карбомери, натрій-карбоксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, каолін, метилцелюлоза, трагакант і вігум);

підсолоджу вальні засоби (приклади включають, але не обмежуються ними, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, сахарин натрію, сорбіт і сахарозу);

5 антиадгезиви для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, стеарат магнію і тальк);

зв'язувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, аравійську камедь, альгінову кислоту, натрій-карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон та переджелатинізований крохмаль);

10 розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, але не обмежуються ними, двохосновний фосфат кальцію, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

15 агенти для покриття таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, рідку глюкозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози й шелак);

наповнювачі для прямого пресування таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, двохосновний фосфат кальцію);

20 розпушувачі для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, альгінову кислоту, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, перехресно зшитий полівінілпіролідон, натрію альгінат, натрію крохмальгліколят і крохмаль);

ковзні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль і тальк);

25 змащувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту і стеарат цинку);

світлонепроникні речовини для таблеток/капсул (приклади включають, але не обмежуються ними, діоксид титану);

полірувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними, карнаубський віск і білий віск);

30 загусники (приклади включають, але не обмежуються ними, бджолиний віск, цетиловий спирт та парафін);

речовини, що регулюють тонічність (приклади включають, але не обмежуються ними, декстрозу і хлорид натрію);

35 речовини, що підвищують в'язкість (приклади включають, але не обмежуються ними, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію й трагакант);

змочувальні агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, гептадекаетиленоксидетанол, лецитин, сорбітмоноолеат, сорбітмоноолеат поліоксіетилену та стеарат поліоксіетилену).

40 Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані наступним чином:

Стерильний внутрішньовенний розчин: Розчин 5 мг/мл цільової сполуки відповідно до даного винаходу може бути приготовлений із застосуванням стерильної води для ін'єкцій, і при необхідності регулювали значення рН. Розчин розводять для введення до 45 1 – 2 мг/мл зі стерильною 5 % декстрозою і вводять як внутрішньовенну інфузію протягом приблизно 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для внутрішньовенного введення: Стерильний препарат може бути приготовлений з використанням (I) 100 - 1000 мг цільової сполуки відповідно до даного винаходу у вигляді ліофілізованого порошку, (II) 32- 327 мг/мл цитрату натрію, і 50 (III) 300 – 3000 мг Декстрану 40. Склад відновлювали за допомогою стерильного сольового розчину для ін'єкцій або 5 % декстрази до концентрації 10 - 20 мг/мл, який надалі розводили за допомогою розчину або 5 % декстрази до 0,2 – 0,4 мг/мл, і вводили або у вигляді внутрішньовенного болюса або у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 15 – 60 хвилин.

55 Внутрішньом'язова суспензія: Може бути приготовлений наступний розчин або суспензія для внутрішньом'язової ін'єкції:

50 мг/мл цільової, нерозчинної у воді сполуки згідно з даним винаходом

5 мг/мл натрій-карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл TWEEN 80

60 9 мг/мл хлориду натрію

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули з твердою оболонкою: Більшу кількість капсул готують шляхом заповнення стандартних твердих галантинових капсул, що складаються з двох частин, кожної за допомогою 100 мг порошкоподібної діючої речовини, 150 мг лактози, 50 мг целюлози і 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: Готують суміш діючої речовини в олії, що легко засвоюється, такий як соєва олія, бавовникова олія або оливкова олія та вводять за допомогою поршневої помпи прямого витиснення в розплавлений желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг діючої речовини. Капсули промивають і висушують. Діюча речовина може бути розчиненою у суміші з поліетиленгліколю, гліцерину та сорбіту для приготування змішуваної з водою лікарської суміші.

Таблетки: Більшу кількість таблеток готують за допомогою стандартних процедур таким чином, що дозована одиниця представляє собою 100 мг діючої речовини, 0,2 мг колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрористалічної целюлози, 11 мг крохмалю, і 98,8 мг лактози. Можна застосовувати відповідні водні і неводні покриття для збільшення смакової привабливості, поліпшення чіткості й стабільності або уповільненої абсорбції.

Таблетки/капсули з негайним вивільненням: Вони представляють собою тверді пероральні дозовані форми, приготувані за допомогою стандартних і нових способів. Ці одиниці приймають перорально без води для негайного вивільнення та доставки лікарського засобу. Діючу речовину змішують у рідині, що містить компонент, такий як цукор, желатин, пектин та підсолоджувачі. Ці рідини стужають у тверді таблетки або каплетки шляхом висушування виморожуванням і технологіями твердофазної екстракції. Лікарські сполуки можуть бути спресовані з в'язкоеластичним і термоеластичним цукром та полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для негайного вивільнення без необхідності запивати водою.

Комбінована терапія

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися у вигляді єдиного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами, при цьому комбінація не викликає неприйнятні побічні ефекти. Відповідно даний винахід також відноситься до таких комбінацій. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу можна комбінувати з відомими анти-гіперпроліферативними засобами або іншими індикаторними засобами тощо, а також з їх добавками та комбінаціями. Інші індикаторні засоби, включають, але не обмежуються ними, анти-антиангіогенні засоби, інгібітори мітозу, алкілувальні засоби, анти-метаболіти, ДНК-інтеркалувальні антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомерузи, модифікатори біологічної відповіді або антигормони.

Згідно з варіантом здійсненням, даний винахід відноситься до фармацевтичних комбінацій, що містять:

- одну або декілька перших діючих речовин, вибраних зі сполуки загальної формули (I) як визначено вище, і
- одну або декілька других діючих речовин, вибраних з хіміотерапевтичних протиракових засобів.

Поняття «хіміотерапевтичні протиракові засоби» включає, але не обмежується:

131I-сНТТ, арабелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, альтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид арсену, аспарагіназа, азацитидин, базиліксимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамід, бізантрен, блеоміцин, бортезоміб, бузерелін, бусульфан, кабазитаксел, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабин, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клодроновна кислота, клофарабин, кризантаспаз, циклофосфамід, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоетин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін, дифтитокс, денозумаб, деслорелін, диброспідий хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреклоломаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолімус, ексеместан, фадрозол, філграстим, флударабін, флуороурацил, флутамід, форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефитиніб, гемцитабін, гемтузумаб,

5 глутоксим, гозерелин, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін, гідроксикарбамід, I-125 зерна, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпросульфат, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гамма, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, ленограстим, лентинат,
   
 10 летрозол, лейпрорелін, левамизол, лизурид, лобаплатин, ломустин, лонідадмін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міриплатин, мітобронітол, митогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабин, нілотиніб, нілутамід, німотузумаб, німустин,
   
 15 нитракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекін, оксалиплатин, р53 гена терапія, паклітаксел, паліфермін, паладій-103 зерно, памідроронова кислота, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоетин бета (метокси ПЕГ-епоетин бета), пегфилграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибаніл, пірарубіцин, плеріксафор, плікаміцин, поліглузам,
   
 20 поліестрадиол фосфат, полісахарид-К, порфімер натрій, пралатрексат, преднімустин, прокарбазин, квінаголід, раоксифен, ралтитрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедронова кислота, ритуксімаб, ромидепсин, роміпlostим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, гліцидидазол натрію, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфин, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкін, тегафур,
   
 25 тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсиролімум, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомін, тіотепа, тимальфазин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфат, третиніон, трилостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенимекс, вальрубіцин, вандетаніб, вапреодит, вемурафеніб, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін,
   
 30 вориностат, ворозол, ітрій-90 скляні мікрокульки, циностатин, циностатин стимуламер, золедроронова кислота, зорубіцин або їх комбінація.

Додатковим фармацевтичним засобом може бути афінітор, альдеслейкін, алендроронова кислота, альфаферон, алітретиніон, алопуринол, алоприм, алокси, альтретамін, аміноглютетимід, амифостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет,
   
 35 аранесп, арглабин, триоксид арсену, аромазин, 5-азацитидин, азатиоприн, ВАУ 80-6946, БЦЖ або тісе БЦЖ, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрій фосфат, бексаротен, блеоміцин сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфат, кальцитонін, кампат, капєцитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, целмолейкін, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кладрибин, клодроронова кислота, циклофосфамід,
   
 40 цитарабин, дакарбазин, дактиноміцин, дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денілейкін дифтитокс, депо-медрол, деслорелін, дексразоксан, діетилстильбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігард, елітек, елленс, еменд, епірубіцин, епоетин альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естрас, естрадиол, естрамустин фосфат натрій,
   
 45 етинілестрадиол, етиол, етидроронова кислота, етопфос, етопозид, фадрозол, фарстон, филграстим, финастерид, фліграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабин, 5-фтордезоксифлуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фулвестрант, гаммагард, гемцитабін, гемтузумаб, глєевек, гліадел, гозерелин, гранісетрон HCl, гістрелін, гикамтин, гідрокортизон,
   
 50 еритро-гідроксіноніладенін, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон альфа-2A, інтерферон альфа-2B, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a, інтерлейкін-2, інтрон А, іреса, іринотекан, кітрил, лапатиніб, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, левамизол, кальцієва сіль левофолінової кислоти, левотроїд, лєвоксил, ломустин, лонідамін, маринол,
   
 55 мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, менест, 6-меркаптопурин, Мєсна, метотрексат, метвікс, мілтефозин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, Модренал, Міоцет, недаплатин, нейласта, неймега, нейпоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаза, пегасис, пентостатин, піцибаніл, пілокарпін HCl, пірарубіцин, плікаміцин, порфімер натрій, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, RDEA 119, ребиф, реній-186 етидронат, ритуксімаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофіран, собузоксан, солу-
   
 60 медрол, спарфозієва кислота, терапія стовбуровими клітинами, стрептозоцин, стронцій-

89 хлорид, сунітиніб, синтроид, тамоксифен, тамсулозин, тазонермин, тастолактон, таксотер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, тестостерон пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепа, тиротропін, тилудронова кислота, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трексалл, триметилмеламін, триметрексат, 5 трипторелін ацетат, трипторелін памоат, УФТ, уридин, вальрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрестин, віндезин, вінорельбін, вирулізин, зинекард, зиностатин-стималамер, зофран, ABI-007, аколбифен, актимун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азоприсніл, атаместан, атразентан, BAY43-9006 (сорафениб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ацетат ципротерону, децитабін, DN-101, 10 доксорубіцин-MTC, dSLIM, дутастерид, едотекарин, ефлорнитин, ексатекан, фенретинид, гистаміну дигідрохлорид, гідрогелевий імплант гістреліну, гольмій 166 DOTMP, ібадренова кислота, інтерферон гамма, інтрон-ПЕГ, іксабепилон, гемоціанін фісурелі, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібра, лонафарніб, мипроксифен, мінодронат, MS-209, ліпосомний MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, 15 нолатрексед, облімерсен, онко-TCS, озидем, паклітаксель поліглутамат, памідронат динатрій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірнас, 13-цис-ретіноєва кислота, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцева, таксопрексин, тимозин-альфа-1, тіазофурін, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, вертепорфин, вінфлунін, Z-100, золедронова кислота або їх 20 комбінації.

Необов'язкові анти-гіперпроліферативні засоби, які можна додавати в композицію, включають, але не обмежуються ними, сполуки, перераховані у схемах хіміотерапії злюкисних новоутворень в 11-ому виданні the Merck Index, (1996), яке таким чином включено в дану заявку як посилання, такі як аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, 25 кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), епирубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарабазин, ралоксифен, стрептозоцин, 30 тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрестин і віндезин.

Інші анти-гіперпроліферативні засоби, придатні для застосування з композицією відповідно до винаходу, включають, але не обмежуються ними, ті сполуки, які загальноновизнано використовують для лікування неопластичних захворювань у Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (девятое издание), видавник 35 Molinoff et al., опублік. McGraw-Hill, сс. 1225-1287, (1996), яке тим самим включено в дану заявку як посилання, такі як аміноглютетимід, L-аспарагіназа, азатиоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфат, діетилстильбестрол, 2',2'-дифтордезоксипіридин, доцетаксел, еритрогідроксид аденін, етинілестріадіол, 5-фтордезоксипіридин, 5-фтордезоксипіридин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместерон, флутамід, 40 гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), пликаміцин, семустин, тенипозид, тестостерон пропіонат, тіотепу, триметилмеламін, уридин і вінорелбін.

Інші анти-гіперпроліферативні засоби, придатні для застосування з композицією 45 відповідно до винаходу, включають, але не обмежуються ними, інші протиракові засоби, такі як епотилон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть вводитися в комбінації з білковими лікарськими засобами. Такі білкові лікарські засоби, придатні для лікування злюкисного новоутворення або інших ангіогенних порушень і для застосування з композиціями 50 відповідно до винаходу, включають, але не обмежуються ними, інтерферон (наприклад, інтерферон альфа, бета, або гамма.) надагоністичні моноклональні антитіла, Тюбінген, TRP-1 білкова вакцина, Колостринін, анти-FAP антитіло, YH-16, гемтузумаб, інфліксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денілейкін дифтітокс, ритуксимаб, тимозин альфа 1, бевацизумаб, мекасермін, мекасермін ринфабат, опрелвекин, наталізумаб, 55 rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, АВТ-828, ErbB2-специфічний імунотоксин, SGN-35, MT-103, ринфабат, AS-1402, B43- геністеїн, радиоімунотерапевтичні засоби на основі L-19, AC-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авіскупін, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Ендостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 60 злитий білок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тигапотид, CAT-3888, лабетузумаб,

зв'язаний з радіоактивним ізотопом, що емітує альфа-частинки, EM-1421, HyperAcute вакцина, тукотузумаб целмолейкин, галіксимаб, HPV-16-E7, Javelin - рак передміхурової залози, Javelin - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-MelQbG10, WT1 пептид, ореговомаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекин безудотокс, WX-G250, Альбуферон, афліберцепт, денозумаб, вакцина, СТР-37, ефунгумаб, або 131I-chTNT-1/B. Моноклональні антитіла, придатні як білкові лікарські засобів, включають, але не обмежуються ними, муромонаб-CD3, абциксимаб, едреколомаб, даклізумаб, гентузумаб, алемтузумаб, ибритумомаб, цетуксимаб, бевацизумаб, ефализумаб, адалимумаб, омализумаб, муромамаб-CD3, ритуксимаб, даклизумаб, трастузумаб, палівізумаб, базиліксимаб й інфліксимаб.

Сполуки відповідно до винаходу можна також комбінувати з біологічними терапевтичними засобами, такими як антитіла (наприклад, авастин, ритуксан, ербітукс, герцептин) або рекомбінантні білки.

Згідно з варіантом здійсненням, даний винахід відноситься до фармацевтичних комбінацій, що містять:

- одну або декілька сполук загальної формули (I), вище, або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема їх фармацевтично прийнятну сіль або їх суміш;

i  
- один або декілька засобів, вибраних з: таксану, такого як Доцетаксел, Паклітаксел, лапатиніб, сунітиніб або Таксол; епотилон, такий як Іксабепілон, Патупілон, або Сагопілон; Митоксантрон; Преднізолон; Дексаметазон; Естрамустин; Вінбластин; Вінкрістин; Доксорубіцин; Адріаміцин; Ідарубіцин; Даунорубіцин; Блеоміцин; Етопозид; Циклофосфамід; Іфосфамід; Прокарбазин; Мельфалан; 5-Фторурацил; Капецитабин; Флударабин; Цитарабин; Ара-С; 2-Хлор-2'-дезоксиаденозин; Тіогуанін; анти-андроген, такий як Флутамід, Ципротерон ацетат, або Бикалутамід; Бортезоміб; похідне платини, таке як Цисплатин, або Карбоплатин; Хлорамбуцил; Метотрексат; i Ритуксимаб.

Сполуки відповідно до винаходу можуть також бути присутніми в комбінації з антиангіогенними засобами, такими як, наприклад, авастин, акситиніб, DAST, рецентин, сорафеніб або сунітиніб. Також можливими є комбінації з інгібіторами протеасом або mTOR інгібіторами, або антигормонами або стероїдними інгібіторами метаболічних ферментів.

Як правило, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів в комбінації зі сполукою або композицією відповідно до даного винаходу призначене служити для:

(1) одержання більш високої ефективності в зниженні росту пухлини або навіть видалення пухлини у порівнянні з введенням будь-якого засобу окремо,

(2) забезпечення введення менших кількостей призначених для введення хіміотерапевтичних засобів,

(3) забезпечення хіміотерапевтичного лікування, яке добре переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, які спостерігаються при хіміотерапіях із застосуванням одного засобу і певних інших комбінованих терапіях,

(4) забезпечення лікування більш широкого спектру різних типів злоякісних новоутворень у ссавців, особливо у людей,

(5) забезпечення більш високої швидкості відповідної реакції серед пацієнтів, яких піддають лікуванню,

(6) забезпечення більш тривалого періоду виживання серед пацієнтів, яких піддають лікуванню у порівнянні за стандартними хіміотерапевтичними терапіями,

(7) забезпечення більш тривалого часу для прогресування пухлини, і/або

(8) одержання результатів ефективності й стерпності щонайменше фактично таких, що і для засобів, що використовують окремо, у порівнянні з відомими прикладами, де інші комбінації протиракових засобів приводять до антагоністичних ефектів.

Способи сенсibilізації клітин до опромінення

В окремому варіанті здійснення відповідно до даного винаходу, сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати для сенсibilізації клітини до опромінення. Тобто, обробка клітини сполукою даного винаходу перед обробкою клітини опроміненням робить клітину більш сприйнятливою до ушкодження ДНК і клітинної гибелі, ніж якщо було би для клітини за відсутності будь-якої обробки із застосуванням сполуки відповідно до винаходу. В одному аспекті, клітину обробляють принаймні однією сполукою відповідно до винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб знищення клітини, при якому в клітину вводять одну або декілька сполук даного винаходу в комбінації із загальноприйнятною

променевою терапією.

Даний винахід також забезпечує спосіб надання клітині більшої чутливості до загибелі клітини, при якому клітину обробляють однією або декількома сполуками відповідно до винаходу перед визначеною обробкою клітини, щоб викликати або індукувати некроз клітини. В  
5 одному аспекті, після того, як клітину обробляють однією або декількома сполуками даного винаходу, клітину обробляють принаймні однією сполукою, або принаймні одним методом, або їх комбінацією, для того, щоби викликати ушкодження ДНК з метою інгібування функції нормальної клітини або знищення клітини.

В одному варіанті здійснення винаходу, клітину знищують шляхом обробки клітини  
10 принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК. Тобто, після обробки клітини однією або декількома сполуками даного винаходу з метою сенсibiliзувати клітину до некрозу, клітину обробляють принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК з метою знищення клітини. Засоби, що ушкоджують ДНК, придатні для даного винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, хіміотерапевтичні засоби (наприклад, цисплатин), іонізувальне випромінювання  
15 (рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове випромінювання), карциногенні речовини, і мутагенні засоби.

В іншому варіанті, клітину знищують шляхом обробки клітини принаймні за допомогою щонайменше одного способу для того, щоб викликати або індукувати ушкодження ДНК. Такі  
20 способи включають, але не обмежуються перерахованим, активацію шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях активується, інгібування шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях інгібується, й індукування біохімічної зміни в клітині, де зміна приводить до ушкодження ДНК. Як необмежувальний приклад, можна інгібувати шлях репарації ДНК в клітині, Таким чином запобігаючи репарації ушкодженої ДНК і у результаті аномального накопичення ушкоджень  
25 ДНК в клітині.

В одному аспекті даного винаходу сполуку відповідно до винаходу вводять в клітину перед опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. В другому аспекті даного  
винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину разом із опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. У ще одному аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в  
30 клітину безпосередньо після початку опромінення або іншого індукування ушкодження ДНК в клітині.

В іншому аспекті клітина знаходиться в умовах *in vitro*. В іншому варіанті здійснення знаходиться в умовах *in vivo*.

Як зазначено вище несподівано було винайдено, що сполуки згідно з даним  
35 винаходом ефективно інгібують МKNK-1 і внаслідок цього можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферації і/або виживання, неадекватних клітинних імунних реакцій, або  
40 неадекватних клітинних запальних реакцій, зокрема в яких неконтрольований ріст клітин, проліферації і/або виживання, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій опосередковується МKNK-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії та мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї,  
45 включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Згідно з іншим аспектом внаслідок цього, даний винахід охоплює сполуку загальної  
формули (I), або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль або їх суміш, як описано і визначено в даному описі, для застосування в лікуванні або профілактиці захворювання, як зазначено вище.

Внаслідок цього інший окремий аспект відповідно до даного винаходу представляє  
55 собою застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, для профілактики або лікування захворювання.

Внаслідок цього інший окремий аспект відповідно до даного винаходу представляє  
60 собою застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання.



Захворювання, що відносяться до двох попередніх абзаців представляють собою захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферації і/або виживання, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій, зокрема, в яких неконтрольований ріст, проліферація і/або виживання клітин, неадекватні клітинні імунні реакції, або неадекватні клітинні запальні реакції опосередковується за допомогою MKNK-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітини включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми і/або їх метастази.

Поняття «неадекватний» в контексті даного винаходу, зокрема в контексті «неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій», застосовне в даному описі, слід розуміти як переважно таке, що означає відповідь, яка є меншою ніж, або більшою ніж нормальна, і яка асоціюється з, відповідає за, або приводить до, патології зазначених захворювань.

Переважно застосування здійснюють в лікуванні або профілактиці захворювань, причому захворювання представляють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази.

Спосіб лікування гіперпроліферативних порушень

Даний винахід відноситься до способу застосування сполук згідно з даним винаходом і до їх композицій для лікування гіперпроліферативних порушень у ссавців. Сполуки можна використовувати для інгібування, блокування, зменшення, зниження тощо проліферації клітин і/або ділення клітин, і/або щоб викликати апоптоз. Цей тощо включає введення ссавцю, який цього потребує, включаючи людину, кількості сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольвату або складного ефіру тощо, яка є ефективною для лікування порушення. Гіперпроліферативні порушення включають, але не обмежуються ними, наприклад, псоріаз, келоїди й інші гіперплазії, що ушкоджують шкіру, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ВРН), солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, ока, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паразитовидної залози і їх віддалені метастази. Такі порушення також включають лімфоми, саркоми і лейкемії.

Приклади злоякісних новоутворень молочної залози включають, але не обмежуються ними, інфільтративно-протокову карциному, інвазивний дольковий рак, протоковий рак in situ і дольковий рак in situ.

Приклади злоякісних новоутворень дихальних шляхів включають, крім інших, дрібноклітинну й недрібноклітинну карциному легені, а також аденому бронха та плевропульмонарну бластому.

Приклади злоякісних новоутворень головного мозку включають, але не обмежуються ними, гліому стовбура головного мозку та гіпоталамічну гліому, астроцитому мозочка та мозку, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальні пухлини і пухлини шишкоподібної залози.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, але не обмежуються ними, рак передміхурової залози й яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, але не обмежуються ними, рак ендометрію, шейки матки, яєчника, піхви й вульви, а також саркому матки.

Пухлини шлунково-кишкового тракту включають, але не обмежуються ними, злоякісні новоутворення анального отвору, рак ободової кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, ректальний рак, рак тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, але не обмежуються ними, злоякісні новоутворення сечового міхура, рак чоловічого статевого члена, рак нирки, ниркової балії, сечівника, уретральний та папілярний нирковий рак людини.

Злоякісні новоутворення очей включають, але не обмежуються ними, внутрішньоочну меланому та ретинобластому.

Приклади злоякісних новоутворень печінки включають, але не обмежуються ними, печінково-клітинну карциному (карциному клітин печінки з фіброламельярним варіантом або без нього), холангіокарциному (внутрішньопечіночна карцинома жовчних проток) та змішану печінково-клітинну холангіокарциному.

5 Злоякісні новоутворення шкіри включають, але не обмежуються ними, пласкоклітинну карциному, саркому Капоші, злоякісну меланому, первинну нейроендокринну карциному шкіри й немеланомний рак шкіри.

Злоякісні новоутворення голови та шиї включають, але не обмежуються ними, гортанний, гіпофаренгіальний, носоглотковий, орофарингеальний рак, рак губ та ротової порожнини та лусочкових клітин. Лімфоми включають, але не обмежуються ними, зв'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна та лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються ними, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну волокнисту гістіоцитому, лімфосаркому та рабдоміосаркому.

15 Лейкемії включають, але не обмежуються ними, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфообластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію та волосяноклітинну лейкемію.

Ці порушення були добре вивчені у людей, але також із подібною етіологією існують й у інших ссавців, і можуть лікуватися шляхом введення фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу.

20 Термін "лікування" або "лікувати", як зазначено скрізь в даній заявці, застосовують взаємозамінювано, наприклад, ведення пацієнта або догляд за суб'єктом з метою боротьби зі станом, полегшення, зниження, звільнення, поліпшення стану тощо, захворювання або порушення, такого як карцинома.

25 Способи лікування порушень, пов'язаних з кіназою

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень, зв'язаних з аберантною активністю мітогенної позаклітинної кінази, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, інсульт, серцеву недостатність, гепатомегалію, кардіомегалію, діабет, синдром Альцгеймера, кістозний фіброз, симптоми відторгнення ксенотрансплантата, септичний шок або астму.

30 Ефективні кількості сполук згідно з даним винаходом можуть застосовуватися для лікування таких порушень, включаючи і захворювання, (наприклад, злоякісне новоутворення), згадані в розділі "передумови створення винаходу" вище. Тим не менше, такі типи злоякісних новоутворень й інші хвороби можна лікувати за допомогою сполук згідно з даним винаходом, незалежно від механізму дії і/або взаємозв'язку між кіназою і порушенням.

35 Фраза "аберантна активність кінази" або "аберантна активність тирозинкінази" включає будь-яку патологічну експресію або активність гена, що кодує кіназу або поліпептиду, який він кодує. Приклади такої аберантної активності, включають, але не обмежуються перерахованим, надекспресію гена або поліпептиду; генну ампліфікацію; мутації, які продукують конститутивно-активну або гіперактивну кіназну активність; генні мутації, делеції, заміни, додавання генів тощо.

40 Даний винахід також забезпечує способи інгібування активності кінази, особливо мітогенної позаклітинної кінази, що включають введення ефективною кількістю сполуки даного винаходу, включаючи її солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри), і її діастереоізомерні форми. Активність кінази може бути інгібована в клітинах (наприклад, *in vitro*), або в клітинах суб'єкта-ссавця, особливо пацієнта-людини, який потребує лікування.

Способи лікування ангіогенних порушень

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень і захворювань, зв'язаних з надмірним і/або ненормальним ангіогенезом.

50 Неадекватна і ектопічна експресія ангіогенезу може нанести шкоди організму. Різні патологічні стани пов'язані з ростом надлишкових кровоносних судин. Вони включають, наприклад, діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію вен сітківки і ретинопатію недоношених дітей [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], age-related macular degeneration [AMD; см., Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярну глаукому, псоріаз, ретролентальні фіброплазії, ангіофіброму, запалення, ревматоїдний артрит (РА), рестеноз, рестеноз у стенті, рестеноз судинного трансплантата тощо. Крім того, збільшене кровопостачання, зв'язане зі злоякісною та неопластичною тканиною, сприяє росту, що приводить до швидкого поширення пухлини та метастазів. Крім того, ріст нових кровоносних і лімфатичних судин у пухлині забезпечує 60 запасний вихід для змінених клітин, стимулюючи метастазування і наступне поширення

злякисного новоутворення. Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути використані для лікування та/або профілактики кожного з вищезгаданих порушень ангіогенезу, наприклад, шляхом інгібування та/або зменшення формування кровоносних судин; шляхом інгібування, блокування, зменшення, зниження тощо проліферації ендотеліальних клітин або інших типів, залучених в ангіогенез, також викликаючи смерть клітин або апоптоз таких типів клітин.

#### Доза і введення

На підставі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінки сполук, корисних для лікування гіперпроліферативних порушень та ангіогенних порушень, за допомогою стандартних тестів на токсичність та стандартних фармакологічних випробувань для визначення лікування станів, ідентифікованих вище у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих лікарських засобів, які використовують для лікування цих станів, може бути легко визначене ефективне дозування сполук даного винаходу для лікування кожного цільового показання. Кількість діючої речовини для введення при лікуванні одного з цих станів, може широко варіюватися відповідно до таких розглянутих факторів, як конкретна сполука та використовувана одиниця дозування, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що потребує лікування, та природі та ступень стану, що необхідно лікувати.

Загальна кількість діючої речовини, що буде вводиться, як правило знаходиться в межах приблизно від 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно придатні схеми дозування знаходяться в межах дозування від одного до трьох раз на добу до одного дозування кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі препарату", протягом яких пацієнт не приймає препарат протягом певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і стерпністю. Одиниця дозування може містити приблизно від 0,5 мг до приблизно 1500 мг діючої речовини, і може вводиться один або більше разів на добу або менше одного разу на добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та використання методик інфузії переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового піхвового дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно буде становити від 0,1 до 200 мг, які застосовують один - чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримання добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового дозування інгаляцією переважно буде становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Звичайно певний початковий і тривалий режим дозування для кожного пацієнта будуть варіювати залежно від природи та важкості стану, визначеного спеціалістом, що встановлює діагноз, активності певної використовуваної сполуки, віку та загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення препарату з організму, комбінацій речовин тощо. Необхідний спосіб лікування та кількість доз сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або їх комбінації можуть бути встановлені кваліфікованими фахівцями в даній галузі техніки з використанням загальноприйнятого експериментального лікування.

Переважно, захворювання для зазначеного способу являють собою гематологічні пухлини, солідну пухлину і/або їх метастази.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовувати, зокрема, для терапії і попередження, тобто, профілактики, росту пухлини і метастазів, зокрема, у випадку солідних пухлин при всіх показаннях і на всіх стадіях, з або без попереднього лікування росту пухлини.

Способи тестування конкретної фармакологічної або фармацевтичної властивості є добре відомими спеціалістам в даній галузі техніки.

Приклади експериментів тестування, описані в даній заявці, призначені для ілюстрації даного винаходу, і винахід не обмежується наведеними прикладами.

#### Біологічні аналізи:

Приклади проходили дослідження у вибіркових біологічних аналізах один або декілька разів. При дослідженні більш ніж одного разу, данні представлені або у вигляді середніх значень, або у вигляді медіанних значень, в яких:

- середнє значення, також відоме як середнє арифметичне значення, представляє собою суму одержаних значень, розділену на кількість досліджених разів, і
- медіанне значення представляє середнє число групи значень, яка упорядкована в порядку збільшення або зменшення. Якщо число значень в наборі даних є непарним, то

медіаною є середнє значення. Якщо число значень в наборі даних є парним, то медіана представляє собою середнє арифметичне двох середніх значень.

Приклади були синтезовані один або декілька разів. Коли синтезували більш ніж один раз, то дані з біологічних аналізів представляють собою середні значення або медіанні значення, розраховані з використанням наборів даних, одержаних з досліджень однієї або декількох синтетичних партій.

#### Аналіз МКНК1 кінази

МКНК1-інгібіторну активність сполук згідно з даним винаходом визначали кількісно використовуючи МКНК1 TR-FRET аналіз, як описано в наведених нижче абзацах.

Рекомбінантний білок злиття глутатіон-S-трансферази (ГСТ, N-на кінцях) і повнорозмірна МКНК1 людини (амінокислоти 1-424 і T344D з інвентарним номером ВАА 19885.1), експресовані в клітинах комах із застосуванням системи експресії бакуловірусів і очищені за допомогою афінної хроматографії на глутатіон-сефарозі, були придбані у Carna Biosciences (№ продукту 02-145) і застосовували як фермент. Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований пептид біотин-Аhx-IKKRKLTRRKSLKG (C-кінець в амідній формі), який може бути придбаний, наприклад, у компанії Biosyntan (Berlin-Buch, Німеччина).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину МКНК1 у водному аналітичному буфері [50 мМ HEPES pH 7.5, 5 мМ хлориду магнію, 1.0 мМ дитіотреїтолу, 0.005 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрат (0.1 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 0.06 мкМ) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 45 хв. при 22°C. Концентрацію МКНК1 встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації знаходились у межах 0.05 мкг/мл. Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють (5 нМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франція] і 1 нМ S6 (pSer236)-антитіла до антирибосомного білка від Invitrogen [# 44921G] і 1 нМ LANCE EU-W1024 міченого білка G [Perkin-Elmer, № продукту AD0071]) у водному розчині ЕДТА (100 мМ ЕДТА, 0.1 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES pH 7.5).

Одержану суміш інкубували протягом 1 год. при 22°C щоб забезпечити утворення комплексу між фосфорильованим біотинільованим пептидом і реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідину-XL. Внаслідок цього випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у зчитувальному пристрої TR-FRET, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувані сполуки тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті в 11 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 0.1 нМ (20 мкМ, 5.9 мкМ, 1.7 мкМ, 0.51 мкМ, 0.15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3.8 нМ, 1.1 нМ, 0.33 нМ і 0.1 нМ, серії розведень готували окремо до аналізу на рівні 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними 1:3.4 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації, і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

Таблиця 1: МКНК1 IC<sub>50</sub>s

55

Приклад	МКНК1 IC <sub>50</sub> [нМ]
1	3

2	5
3	4
4	5
5	6
6	6
7	7
8	7
9	7
10	8
11	8
12	10
13	14
14	20
15	36
16	26
17	6
18	22
19	25
20	4
22	6
24	10
25	7
26	15
29	17
30	41
33	32

34	39
35	32
36	1
37	4
38	3
39	3
40	9
41	12
42	15
43	33
44	52
45	17
46	36
47	39
48	71
49	88
50	27
51	29
52	17
55	16
56	40
57	94
58	20
59	37
60	39
61	29

62	31
63	54
64	57

#### Аналіз МКНК1 кінази високого АТФ

МКНК1-інгібіторну активність при високому АТФ сполук згідно з даним винаходом після їх попередньої інкубації з МКНК1 визначали кількісно, використовуючи аналіз МКНК1 високого АТФ на основі TR-FRET, як описано в наведених нижче абзацах.

Рекомбінантний білок злиття глутатіон-S-трансферази (ГСТ, N-на кінцях) і повнорозмірна МКНК1 людини (амінокислоти 1-424 і T344D з інвентарним номером ВАА 19885.1), експресовані в клітинах комах із застосуванням системи експресії бакуловірусів і очищені за допомогою афінної хроматографії на глутатіон-сефарозі, були придбані у Carna Biosciences (продукт № 02-145) і застосовували як фермент. Як субстрат для реакції кінази біотинільований пептид біотин-Анх-IKKRKLTRRKSLKG (С-кінець в амідній формі) застосовували, який може бути придбаний, наприклад, від компанії Biosyntan (Берлін-Buch, Німеччина).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину МКНК1 у водному аналітичному буфері [50 мМ HEPES рН 7.5, 5 мМ хлориду магнію, 1.0 мМ дитіотреїтолу, 0.005 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 3.3 мМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 2 мМ) і субстрат (0.1 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 0.06 мкМ) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 30 хв. при 22°C. Концентрацію МКНК1 встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації знаходились у межах 0.003 мкг/мл. Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють (5 нМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франція] і 1 нМ антирибосомного білка S6 (pSer236)-антитіла від Invitrogen [# 44921G] і 1 нМ LANCE EU-W1024 міченого білка G [Perkin-Elmer, № продукту AD0071]) у водному розчині ЕДТА (100 мМ ЕДТА, 0.1 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES рН 7.5).

Одержану суміш інкубували протягом 1 год. при 22°C, щоб забезпечити утворення комплексу між фосфорильованим біотинільованим пептидом і реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідину-XL. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у зчитувальному пристрої TR-FRET, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувані сполуки тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті в 11 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 0.1 нМ (наприклад, 20 мкМ, 5.9 мкМ, 1.7 мкМ, 0.51 мкМ, 0.15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3.8 нМ, 1.1 нМ, 0.33 нМ і 0.1 нМ, серії розведень готували окремо до аналізу на рівні 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО шляхом серійних розведень, точні концентрації можуть варіюватися залежно від застосовного пристрою для піпетування) в повторних значеннях для кожної концентрації і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

Таблиця 2: МКНК1 високий АТФ IC<sub>50</sub>S

Приклад	МКНК1 високий АТФ IC <sub>50</sub> [нМ]
1	5
2	6
3	17
4	15
5	18
6	13
7	18
8	17
9	22
10	31
11	24
12	27
13	34
14	39
15	197
16	49
17	10
18	33
19	111
20	6
21	14
22	17
23	18
24	19



25	22
26	25
27	29
28	45
29	59
30	75
31	78
32	79
33	83
34	92
35	52
36	2
37	5
38	6
39	6
40	18
41	27
42	43
43	62
44	63
45	71
46	67
47	95
48	115
49	154
50	54

51	74
52	30
53	46
54	19

#### Аналіз CDK2/СусЕ кінази

CDK2/СусЕ - інгібіторну активність сполук згідно з даним винаходом визначали кількісно, використовуючи CDK2/СусЕ TR-FRET аналіз як описано в наведених нижче абзацах.

Рекомбінантні білки злиття ГСТ і CDK2 людини і ГСТ і СусЕ людини, експресовані в клітинах комах (Sf9) і очищені афінною хроматографією на глутатіон-сефарозі, придбавали у ProQinase GmbH (Фрайбург, Німеччина). Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований пептид біотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (С-кінець в амідній формі), який може бути придбаний, наприклад, у компанії JERINI peptide technologies (Берлін, Німеччина).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину CDK2/СусЕ у водному аналітичному буфері [50 мМ Tris/HCl pH 8.0, 10 мМ хлориду магнію, 1.0 мМ дитіотреїтолу, 0.1 мМ ортованадату натрію, 0.01 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрату (1.25 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 0.75 мкМ) в аналітичному буфері, і одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 25 хв. при 22°C. Концентрацію CDK2/СусЕ встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації знаходились у межах 130 нг/мл. Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють (0.2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франція] і 1 нМ анти-RB(pSer807/pSer811)-антитіла від BD Pharmingen [# 558389] і 1.2 нМ LANCE EU-W1024 міченого антимишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, № продукту AD0077, може застосовуватися як альтернативне тербій-криптит-мічене антимишаче IgG антитіло від Cisbio Bioassays]) у водному розчині ЕДТА (100 мМ ЕДТА, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 100 мМ HEPES/NaOH pH 7.0).

Одержану суміш інкубували 1 год. при 22°C, щоб забезпечити утворення комплексу між фосфорильованим біотинільованим пептидом і реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідину-XL. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у зчитувальному пристрої TR-FRET, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувані сполуки тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті в 11 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 0.1 нМ (20 мкМ, 5.9 мкМ, 1.7 мкМ, 0.51 мкМ, 0.15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3.8 нМ, 1.1 нМ, 0.33 нМ і 0.1 нМ, серії розведень готували окремо до аналізу на рівні 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними 1:3.4 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

#### Аналіз PDGFRβ кінази

PDGFRβ інгібіторну активність сполук згідно з даним винаходом визначали кількісно, використовуючи PDGFRβ HTRF аналіз, як описано в наведених нижче абзацах.

Як кіназу застосовували ГСТ-His злитий білок, що містить С-кінцевий фрагмент PDGFR $\beta$  людини (амінокислоти 561 – 1106, експресовані в клітинах комах [SF9] і очищений афінною хроматографією, придбаний у Proqinase [Фрайбург і Brsg., Німеччина]. Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований полі-Glu,Tyr (4:1) співполімер (# 61GT0BLA) від Cis Biointernational (Marcoule, Франція).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), 2 мкл розчину PDGFR $\beta$  у водному аналітичному буфері [50 мМ HEPES/NaOH pH 7.5, 10 мМ хлориду магнію, 2.5 мМ дитіотреїтолу, 0.01 % (об./об.) Triton-X100 (Sigma)] додавали, і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрат (2.27 мкг/мл => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 1.36 мкг/мл [~ 30 нМ]) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 25 хв. при 22°C. Концентрацію PDGFR $\beta$  в аналізі встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації ферментів знаходились у межах приблизно 125 пг/мкл (кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму). Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину HTRF реагентів, що проявляють (200 нМ стрептавідин-XLent [також можуть використовуватися Cis Biointernational] і 1.4 нМ РТ66-Eu-хелату, міченого хелатом європію анти-фосфотирозинового антитіла від Perkin Elmer [замість РТ66-Eu-хелату РТ66-Tb-криптан від Cis Biointernational]) у водному розчині ЕДТА (100 мМ ЕДТА, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES/NaOH pH 7.5).

Одержану суміш інкубували 1 год. при 22°C, щоб забезпечити зв'язування біотинільованого фосфорильованого пептиду з стрептавідином-XLent і РТ66-Eu-хелатом. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від РТ66-Eu-хелату до стрептавідину-XLent. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у зчитувальному пристрої HTRF, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувану сполуку тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували до аналізу на рівні 100-кратно конц. маточних розчинів серійними 1:3 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

#### Аналіз Fyn кінази

С-кінцево His6-мічений рекомбінантний кіназний домен Т-Fyn людини, виражений в заражених бакуловірусом клітинах комах (придбаний у Invitrogen, Р3042) застосовували як кіназу. Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований пептид біотин-KVEKIGEGTYGVV (С-кінець в амідній формі), який може бути придбаний, наприклад, у компанії Biosynthan GmbH (Берлін-Buch, Німеччина).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину Т-Fyn у водному аналітичному буфері [25 мМ Tris/HCl pH 7.2, 25 мМ хлориду магнію, 2 мМ дитіотреїтолу, 0.1 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну, 0.03 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрат (2 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 1.2 мкМ) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 60 хв. при 22°C. Концентрацію Fyn встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні,

типова концентрація складала 0.13 нМ. Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину HTRF реагентів, що проявляють (0.2 мкМ стрептавідин-XL [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франція] і 0.66 нМ PT66-Eu-хелату, міченого хелатом європію анти-фосфотирозинового антитіла від Perkin Elmer [замість PT66-Eu-хелату також може бути застосований PT66-Tb-криптан від Cisbio Bioassays]) у водному розчині ЕДТА (125 мМ ЕДТА, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES/NaOH pH 7.0).

Одержану суміш інкубували 1 год. при 22°C, щоб забезпечити зв'язування біотинільованого фосфорильованого пептиду з стрептавідином-XL і PT66-Eu-хелатом. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від PT66-Eu-хелату до стрептавідину-XL. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали в HTRF зчитувальному пристрої, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувані сполуки тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували до аналізу на рівні 100-кратно конц. маточних розчинів серійними 1:3 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

#### Аналіз Flt4 кінази

Flt4 інгібіторну активність сполук згідно з даним винаходом визначали кількісно, використовуючи Flt4 TR-FRET аналіз, як описано в наведених нижче абзацах.

Як кіназу застосовували ГСТ-His злитий білок, що містить С-кінцевий фрагмент Flt4 людини (амінокислоти 799 – 1298, експресовані в клітинах комах [SF9] і очищені афінною хроматографією, придбаний від Prokinase [Фрайбург і.Brsг., Німеччина]. Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований пептид Biotin- Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (С-кінець в амідній формі, придбаний у Biosynton, Берлін-Buch, Німеччина).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), 2 мкл розчину Flt4 додавали в водний аналітичний буфер [25 мМ HEPES pH 7.5, 10 мМ хлориду магнію, 2 мМ дитіотреїтолу, 0.01 % (об./об.) Triton-X100 (Sigma), 0.5 мМ EGTA, і 5 мМ β-фосфогліцерин], і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрат (1.67 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 1 мкМ) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 45 хв. при 22°C. Концентрацію Flt4 в аналізі встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації ферментів знаходились у межах приблизно 120 пг/мкл (кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму). Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину HTRF реагентів, що проявляють (200 нМ стрептавідин-XL665 [Cis Biointernational] і 1 нМ PT66-Tb-криптата, тербій-криптан міченого анти-фосфотирозинового антитіла від Cisbio Bioassays (Кодоле, Франція) у водному розчині ЕДТА (50 мМ ЕДТА, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES pH 7.5).

Одержану суміш інкубували 1 год. при 22°C, щоб забезпечити зв'язування біотинільованого фосфорилинового пептиду з стрептавідином-XL665 і PT66-Tb-криптатом. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від PT66-Tb-криптата до стрептавідину-XL665. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали в HTRF зчитувальному пристрої, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило,

досліджувану сполуку тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували до аналізу на рівні 100-кратно конц. маточних розчинів серійними 1:3 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації, і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

#### Аналіз TrkA кінази

TrkA інгібіторну активність сполук згідно з даним винаходом визначали кількісно, використовуючи TrkA HTRF аналіз, як описано в наведених нижче абзацах.

Як кіназу застосовували GST-His злитий білок, що містить С-кінцевий фрагмент TrkA людини (амінокислоти 443 – 796, експресовані в клітинах комах [SF9] і очищений афінною хроматографією, придбаний у ProQinase [Фрайбург і.Brsg., Німеччина]. Як субстрат для реакції кінази застосовували біотинільований полі-Glu,Tyr (4:1) співполімер (# 61GT0BLA) від Cis Biointernational (Marcoule, Франція).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали піпеткою в 384-лунковий мікротитраційний планшет низького об'єму чорного кольору (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), 2 мкл розчину TrkA додавали в водний аналітичний буфер [8 мМ MOPS/HCl pH 7.0, 10 мМ хлориду магнію, 1 мМ дитіотреїтолу, 0.01 % (об./об.) NP-40 (Sigma), 0.2 мМ EDTA], і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22°C, щоб забезпечити попереднє зв'язування досліджуваних сполук з ферментом до початку кіназної реакції. Потім кіназну реакцію ініціювали за допомогою додавання 3 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 10 мкМ) і субстрат (2.27 мкг/мл => кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму складає 1.36 мкг/мл [~ 30 нМ]) в аналітичному буфері й одержану суміш інкубували протягом часу тривалості реакції в 60 хв. при 22°C. Концентрацію TrkA в аналізі встановлювали залежно від активності партії ферментів і вибирали відповідним чином, щоб мати аналіз у лінійному діапазоні, типові концентрації ферменту знаходились у межах приблизно 20 пг/мкл (кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму). Реакцію зупиняли за допомогою додавання 5 мкл розчину HTRF реагентів, що проявляють (30 нМ стрептавідин-XL665 [Cis Biointernational] і 1.4 нМ PT66-Eu-Chelate, мічене хелатом європію анти-фосфо-тирозинове антитіло від Perkin Elmer [замість PT66-Eu-хелату також може бути застосований PT66-Tb-криптан від Cis Biointernational]) у водному розчині EDTA (100 мМ EDTA, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну в 50 мМ HEPES/NaOH pH 7.5).

Одержану суміш інкубували 1 год. при 22°C, щоб забезпечити зв'язування біотинільованого фосфорильованого пептиду з стрептавідином-XL665 і PT66-Eu-хелатом. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансного переносу енергії від PT66-Eu-хелату до стрептавідину-XL665. Внаслідок цього, випускання флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали в HTRF зчитувальному пристрої, наприклад, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювання при 665 нм і при 622 нм було прийнято як міри для кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші аналітичні компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Як правило, досліджувану сполуку тестували у тому ж самому мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях у межах від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували до аналізу на рівні 100-кратно конц. маточних розчинів серійними 1:3 розведеннями) в повторних значеннях для кожної концентрації, і IC<sub>50</sub> значення підраховували за допомогою вирівнювання 4 параметрів.

#### Аналіз AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 фосфорилування

Аналіз AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 фосфорилування застосовують, щоб виміряти фосфорилування ендogenous eIF4E в клітинних лізатах. AlphaScreen SureFire технологія дозволяє визначити фосфорильовані білки в клітинних лізатах. В даному аналізі комплекси сендвіч-антитіл, які утворюються тільки в присутності речовини, яку аналізують (p-eIF4E Ser209), захоплюються AlphaScreen донором і акцепторними кульками, приводячи їх у безпосередню близькість. Збудження донорної кульки провокує вивільнення синглету молекул кисню, що запускає каскад передачі енергії в акцепторних кульках, що приводить до емісії світла при 520-620 нм.

Безпомилковий EIF4e Alphascreeen в A549 клітинах з 20 % FCS стимуляцією

Для аналізу застосовували AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K Assay Kit і AlphaScreen ProteinA Kit (для 10K аналітичних точок) обидва від Perkin Elmer.

В перший день 50.000 A549 клітин висівали у 96-лунковий планшет в 100 мкл на лунку в живильному середовищі (DMEM/Hams' F12 зі стабільним глутаміном, 10 % FCS) й інкубували при 37°C. Після фіксації клітин середовище замінювали голодним середовищем (DMEM, 0.1 % FCS, без глюкози, з глутаміном, доповнене 5 г/л мальтози). Іншого дня досліджувані сполуки серійно розводили в 50 мкл голодному середовищі з кінцевою концентрацією ДМСО в 1 % і додавали до A549 клітин в планшети для тестування при діапазоні кінцевої концентрації від високої в 10 мкМ до низької в 10 нМ, залежно від активності досліджуваних сполук. Оброблені клітини інкубували при 37°C протягом 2 год. 37 мкл FCS додавали в лунки (= кінцева FCS концентрація 20 %) протягом 20 хв. Потім середовище видаляли і клітини піддавали лізису додаванням 50 мкл буфера лізису. Потім пластини збовтували на збовтувачі для планшетів протягом 10 хв. Після 10 хв. часу лізису, 4 мкл лізату перенесли у 384-лунковий планшет (Proxiplate від Perkin Elmer) і додавали 5 мкл суміші реакційного буфера плюс буфера активації, що містить AlphaScreen акцепторні кульки. Пластини запечатували за допомогою TopSeal-A липкої стрічки, обережно збовтували на збовтувачі для планшетів протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після цього додавали 2 мкл буфера для розведення з AlphaScreen донорними кульками при зменшеному освітленні і пластини знову запечатували за допомогою TopSeal-A липкої стрічки і накривали фольгою. Інкубацію здійснювали протягом наступних 2 год. обережного збовтування при кімнатній температурі. Потім пластини вимірювали у EnVision зчитувальному пристрої (Perkin Elmer) за допомогою програми AlphaScreen. Кожний із результатів (сполуку розведення) вимірювали в трьох екземплярах.

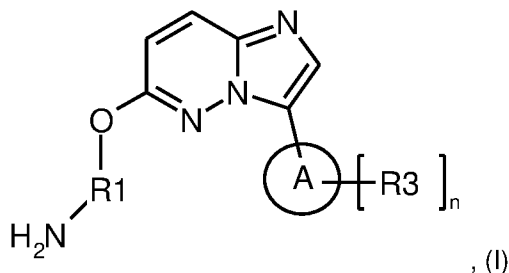
Значення IC<sub>50</sub> визначали за допомогою вирівнювання 4-х параметрів:

Спеціалісту в даній галузі техніки буде очевидним, що аналізи для інших МКНК-1 кіназ можуть бути здійснені аналогічно до цих, із застосуванням відповідних реагентів.

Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом ефективно інгібують одну або декілька кіназ МКНК-1 і внаслідок цього є придатними для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій, зокрема в яких неконтрольований ріст клітин, проліферації і/або виживання, неадекватні клітинні імунні реакції, або неадекватні клітинні запальні реакції опосередковуються МКНК-1, причому більш конкретно захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватних клітинних імунних реакцій, або неадекватних клітинних запальних реакцій представляють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази, наприклад, лейкомії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітини включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми і/або їх метастази.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):



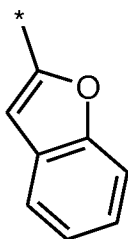
в якій:

R1 являє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгрупу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісниками, вибраними з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

10 (A)

являє собою:



групу ;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

R3 являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

15 R являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

20

R' і R'' являють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

25

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

p являє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де арил являє собою C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил, і

гетероарил являє собою C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>-членний гетероарил, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N, S;

30

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

2. Сполука за п. 1, у якій:

R1 являє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгрупу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісниками, вибраними з:

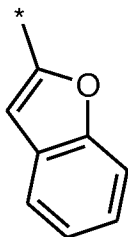
35

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

40

45 (A)

являє собою:



групу ;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

R3 являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, ОС<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

5 R являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' і R'' являють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-;

n являє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

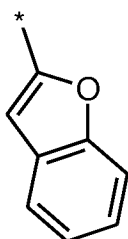
3. Сполука за п. 1 або 2, у якій:

20 R1 являє собою лінійну C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-О-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-лінійну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгрупу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого, замісниками, вибраними з:

25 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, який за вибором зв'язаний як спіро, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил-, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, гетероарил-, гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

(A)

являє собою:



групу ;

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

35 R3 являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, ОС<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

R являє собою замісник, вибраний з:

40 атома галогену, групи -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл-, від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-, -



$\text{OC(=O)R}'$ ,  $-\text{OC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{OC(=O)NHR}'$ ,  $-\text{OC(=O)N(R)R}''$ ,  $-\text{SH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-S-}$ ,  $-\text{S(=O)R}'$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{R}'$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NHR}'$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{N(R)R}''$ ,  $-\text{S(=O)(=NR)R}''$ ;

$\text{R}'$  і  $\text{R}''$  являють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галоалкіл-}$ ;

5  $n$  являє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, у якій:

$\text{R}_1$  являє собою лінійну  $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ , лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкіл-O-}$  лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ , розгалужену  $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ ,  $\text{C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-}$ , лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-}$  або  $\text{C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$  групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого,

10

замісниками, вибраними з:

$-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл-}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл-}$ , який за вибором зв'язаний як спіро, від 3-

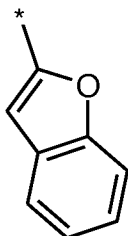
до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арилгрупа, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою  $\text{R}$ ,

15

гетероарил- або гетероарил-, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою  $\text{R}$ ;



являє собою:



групу

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і

20

$\text{R}_3$  являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ ,  $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ ;

$\text{R}$  являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галоалкіл-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл-}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкініл-}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл-}$ , від 3-

25

до 10-членний гетероциклоалкіл-, арил-, гетероарил-,  $-\text{C(=O)R}'$ ,  $-\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)N(H)R}'$ ,  $-\text{C(=O)N(R)R}''$ ,  $-\text{C(=O)OR}'$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}'$ ,  $-\text{N(R)R}''$ ,  $-\text{N(H)C(=O)R}'$ ,  $-\text{N(R)C(=O)R}'$ ,

$-\text{N(H)C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{N(H)C(=O)NHR}'$ ,  $-\text{N(H)C(=O)N(R)R}''$ ,  $-\text{N(R)C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{N(R)C(=O)NHR}'$ ,

$-\text{N(R)C(=O)N(R)R}''$ ,  $-\text{N(H)C(=O)OR}'$ ,  $-\text{N(R)C(=O)OR}'$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N(H)S(=O)R}'$ ,  $-\text{N(R)S(=O)R}'$ ,

$-\text{N(H)S(=O)}_2\text{R}'$ ,  $-\text{N(R)S(=O)}_2\text{R}'$ ,  $-\text{N=S(=O)(R)R}''$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси-}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галоалкокси-}$ ,

30

$-\text{OC(=O)R}'$ ,  $-\text{OC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{OC(=O)NHR}'$ ,  $-\text{OC(=O)N(R)R}''$ ,  $-\text{SH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-S-}$ ,  $-\text{S(=O)R}'$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{R}'$ ,

$-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NHR}'$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{N(R)R}''$ ,  $-\text{S(=O)(=NR)R}''$ ;

$\text{R}'$  і  $\text{R}''$  являють собою, незалежно один від іншого, замісник, вибраний з:

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галоалкіл-}$ ;

$n$  являє собою ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

35

5. Сполука за одним з пунктів від 1 до 4, у якій:

$\text{R}_1$  являє собою лінійну  $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ , лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкіл-O-}$  лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ , розгалужену  $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-алкіл-}$ ,

$\text{C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-}$ , лінійну  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл-C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-}$  або  $\text{C}_4\text{-C}_6\text{-циклоалкіл-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$  групу, яка за вибором заміщена, один або декілька разів, незалежно один від іншого,

замісниками, вибраними з:

40

$-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл-}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкіл-}$ , який за вибором зв'язаний як спіро, від 3-

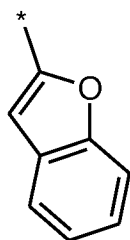
до 10-членний гетероциклоалкіл, який за вибором зв'язаний як спіро, арил, арил, який за вибором заміщений один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою  $\text{R}$ , гетероарилгрупа

або гетероарил-, які за вибором заміщені один або декілька разів незалежно один від іншого за допомогою  $\text{R}$ ;



являє собою:

45



групу

в якій \* показує місце приєднання зазначеної групи із залишком молекули; і R3 являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, ОС<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

5 R являє собою замісник, вибраний з:

атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

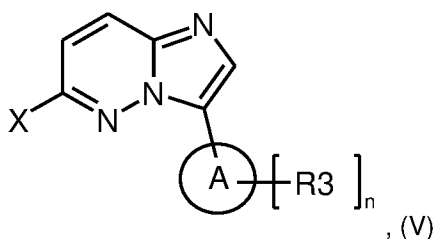
n являє собою ціле число 0 або 1;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

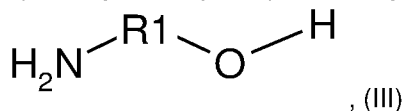
6. Сполука за одним із пп. від 1 до 5, вибрана з групи, яка включає:

- 10 4-{{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}бутан-1-амін;  
 транс-3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 цис-3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 3-{{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін;  
 2-{{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етанамін;  
 15 2-{{[3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етанамін;  
 (2S)-1-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-2-амін;  
 4-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}бутан-1-амін;  
 3-{{[3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін;  
 3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-метилбутан-1-амін;  
 20 3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етанамін;  
 (2R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін;  
 4-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-метилбутан-2-амін;  
 (2R)-2-{{[3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1-амін;  
 25 (2R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-фенілетанамін;  
 (1S)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-фенілетанамін;  
 (1R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-фенілетанамін;  
 (1S)-2-{{[3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-фенілетанамін;  
 1-(транс-3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутил)метанамін;  
 30 2-(2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етоксі)етанамін;  
 транс-3-({[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}метил)циклобутанамін;  
 (1R,2R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклогексанамін;  
 (1S,2S)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклопентанамін;  
 (1S,2R)-2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклопентанамінна сіль 3  
 35 мурашиною кислотою;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-фенілпропан-1-амінна сіль 3  
 мурашиною кислотою;  
 1-({[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}метил)циклобутанамін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}гекс-5-ен-1-амін;  
 40 1-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-метилпропан-2-амін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-циклопропілетанамін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-3-(морфолін-4-іл)пропан-1-амін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанамін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-4-метилпентан-1-амін;  
 45 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-1,3-діамін;  
 2-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанамін;  
 транс-3-{{[3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 транс-3-{{[3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 транс-3-{{[3-(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 50 транс-3-{{[3-(5-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}циклобутанамін;  
 3-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}-2-метилпропан-1-амін;  
 1-циклопропіл-2-{{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}етанамін;  
 (2R)-1-{{[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл]окси}пропан-2-амін;

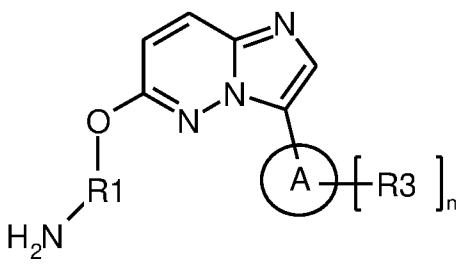
- (2R)-1-[[3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]пропан-2-амін;  
 1-[3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]метил]оксетан-3-іл]метанамін;  
 (2S)-1-[[3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]пропан-2-амін;  
 (1S)-2-[[3-(4-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-1-фенілетанамін;  
 5 (2S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]пропан-1-амін;  
 (2R)-2-[[3-(7-фтор-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]пропан-1-амін;  
 (2R)-2-[[3-(5-метил-1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]пропан-1-амін;  
 (2S)-1-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-3-фенілпропан-2-амін;  
 1-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]метил]циклопропанамін;  
 10 3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-фенілпропан-1-амін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-3-(4-фторфеніл)пропан-1-амін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-3-(піридин-4-іл)пропан-1-амін;  
 (2R)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-(піридин-3-іл)етанамін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-(4-фторфеніл)етанамін;  
 15 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-(піридин-2-іл)етанамін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-(3-ізопропоксифеніл)етанамін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-[3-(трифторметил)феніл]етанамін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-2-(2,4-дифторфеніл)етанамін;  
 (1S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-1-(4-фторфеніл)етанамін;  
 20 (1S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-1-(4-хлорфеніл)етанамін;  
 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-1-(піридин-3-іл)етанамін і  
 3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-3-(4-фторфеніл)пропан-1-амін,  
 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.  
 7. Сполука за п. 1, що являє собою транс-3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 25 іл]окси]циклобутанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 8. Сполука за п. 1, що являє собою (2S)-1-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]пропан-2-амін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 30 9. Сполука за п. 1, що являє собою 3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-3-  
 метилбутан-1-амін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема  
 його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 10. Сполука за п. 1, що являє собою (2R)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]пропан-1-амін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 35 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 11. Сполука за п. 1, що являє собою (1S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]-1-фенілетанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 12. Сполука за п. 1, що являє собою транс-3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 40 іл]окси]метил]циклобутанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або  
 сіль, зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 13. Сполука за п. 1, що являє собою (1S,2S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]циклопентанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 45 14. Сполука за п. 1, що являє собою 2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-  
 4-метилпентан-1-амін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 15. Сполука за п. 1, що являє собою 3-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-іл]окси]-  
 2-метилпропан-1-амін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль,  
 50 зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 16. Сполука за п. 1, що являє собою (2R)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]-2-(піридин-3-іл)етанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або  
 сіль, зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 17. Сполука за п. 1, що являє собою (1S)-2-[[3-(1-бензофуран-2-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-6-  
 іл]окси]-1-(4-фторфеніл)етанамін або його стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або  
 55 сіль, зокрема його фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш.  
 18. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за одним з пунктів від 1 до 17, який  
 включає стадію, що надає проміжну сполуку загальної формули (V):



5 в якій A, R3 і n є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) за одним з пунктів від 1 до 17, і X являє собою відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад атом хлору, бромово або йоду, або групу перфторалкілсульфонату, наприклад таку як група трифторметилсульфонату або група наофторбутилсульфонату, наприклад,



в якій R1 визначено для сполуки загальної формули (I), вище, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



10 в якій A, R1, R3 і n визначені для сполуки загальної формули (I) за одним з пунктів від 1 до 17.

19. Сполука загальної формули (I) або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятна сіль, або їх суміш за одним з пунктів від 1 до 17 для застосування в лікуванні або профілактиці захворювання, де зазначене захворювання являє собою захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватної клітинної імунної реакції або неадекватної клітинної запальної реакції, причому, зокрема, неконтрольований ріст, проліферація і/або виживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція або неадекватна клітинна запальна реакція опосередковуються MKNK-1, причому більш конкретно захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція, неадекватна клітинна запальна реакція являють собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази, наприклад лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітки, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку загальної формули (I) або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш за одним з пунктів від 1 до 17 і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

21. Фармацевтична комбінація, що містить:

- одну або декілька перших діючих речовин, вибраних зі сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пунктів від 1 до 17, і

35 - одну або декілька других діючих речовин, вибраних з хіміотерапевтичних протиракових засобів.

22. Застосування сполуки загальної формули (I) або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші за одним з пунктів від 1 до 17 для профілактики або лікування захворювання, де зазначене захворювання являє собою захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або виживання клітин, неадекватної клітинної імунної реакції або неадекватної клітинної запальної реакції, причому, зокрема, неконтрольований ріст, проліферація і/або виживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція або неадекватна клітинна запальна реакція опосередковуються MKNK-1, причому більш конкретно захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або

вживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція, неадекватна клітинна запальна реакція являють собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази, наприклад лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітки, включаючи

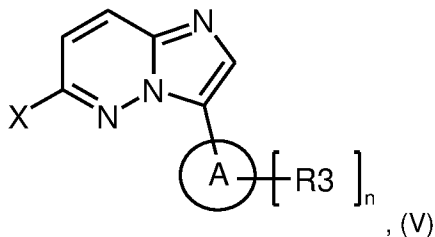
5 недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

23. Застосування сполуки загальної формули (I) або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші за одним з пунктів від 1 до 17 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання, де зазначене захворювання являє собою захворювання неконтрольованого

10 росту, проліферації і/або вживання клітин, неадекватної клітинної імунної реакції або неадекватної клітинної запальної реакції, причому, зокрема, неконтрольований ріст, проліферація і/або вживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція або неадекватна

15 клітинна запальна реакція опосередковуються МКНК-1, причому більш конкретно захворювання неконтрольованого росту, проліферації і/або вживання клітин, неадекватна клітинна імунна реакція, неадекватна клітинна запальна реакція являє собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази, наприклад лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази у головний мозок, пухлини грудної клітки, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

20 24. Застосування сполуки загальної формули (V):



в якій А, R3 і n визначені для сполуки загальної формули (I) за одним з пунктів 1-17, і X являє собою атом галогену, наприклад атом хлору, броду або йоду, або групу перфторалкілсульфонату, наприклад таку як група трифторметилсульфонату або група

30 нафторбутилсульфонату;

для одержання сполуки загальної формули (I) за одним із пунктів 1-17.