

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **025688**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2017.01.30**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201400311**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.09.05**

**(54) АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДАЗИНЫ**

(31) **11180129.6; 11182440.5; 12179902.7**

(56) **WO-A1-2007147646**  
**US-A1-2007093490**  
**WO-A2-2008030579**

(32) **2011.09.06; 2011.09.23; 2012.08.09**

(33) **EP**

(43) **2014.09.30**

(86) **PCT/EP2012/067264**

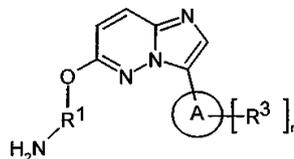
(87) **WO 2013/034570 2013.03.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БАЙЕР ИНТЕЛЛЕКТЧУАЛ  
ПРОПЕРТИ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Айс Кнут (DE), Пюлер Флориан (US),  
Цорн Лудвиг, Шольц Арне, Линау  
Филип, Гнот Марк Жан, Бёмер Ульф,  
Гюнтер Юдит, Хитчкок Марион (DE)**

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

(57) Изобретение относится к аминозамещенным имидазопиридазиновым соединениям общей формулы (I)



(I),

в которой А, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и n являются такими, как определено в формуле изобретения, к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в частности гиперпролиферативного нарушения и/или нарушения ангиогенеза, в качестве единственного средства или в комбинации с другими действующими веществами.

**B1****025688****025688****B1**

Настоящее изобретение относится к аминокзамещенным имидазопиридазиновым соединениям общей формулы (I), как описано и определено в данном описании, к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, к применению указанных соединений для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в частности гиперпролиферативного нарушения и/или нарушения ангиогенеза, а также к промежуточным соединениям, пригодным для получения указанных соединений.

#### Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые ингибируют MKNK1 киназу (также известна как киназа, взаимодействующая с МАП киназой, Mnk1) и MKNK2 киназу (также известна как киназа, взаимодействующая с МАП киназой, Mnk2). MKNKs человека содержат группу из четырех белков, которые кодируются двумя генами (генные символы: MKNK1 и MKNK2) путем альтернативного сплайсинга. У b-форм отсутствует МАП киназусвязывающий домен, расположенный на C-конце. Каталитические домены MKNK1 и MKNK2 являются очень схожими и содержат единственный ДФД (Asp-Phe-Asp) мотив в субдомене VII, который обычно представляет собой ДФГ (Asp-Phe-Gly) в других протеинкиназах, и предполагается, что они изменяют связывание АТФ [Jauch et al., Structure 13, 1559-1568, 2005 and Jauch et al., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a связывается с и активируется посредством ERK и p38 МАП киназ, а не только посредством JNK1. MKNK2a связывается с и активируется только посредством ERK. MKNK1b обладает низкой активностью при всех условиях, и MKNK2b имеет базальную активность независимо от ERK или p38 МАП киназы. [Buxade M. et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008] MKNKs были показаны, чтобы фосфорилировать эукариотический фактор инициации 4E (eIF4E), гетерогенный ядерный РНК-связывающий белок A1 (hnRNP A1), фактор сплайсинга, ассоциированный с белком, связывающим полипиримидиновый тракт (PSF), цитоплазматическую фосфолипазу A2 (cPLA2) и Sprouty 2 (hSPRY2) [Buxade M. et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008].

eIF4E представляет собой онкоген, который усиливается во многих раковых заболеваниях и фосфорилируется исключительно посредством белков MKNKs, как показано с помощью исследований на нокаутных мышцах [Konicek et al., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol. Cell Biol. 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E играет ключевую роль в обеспечении трансляции клеточных мРНК. eIF4E связывает 7-метилгуанозин кэп на 5'-конце клеточных мРНК и доставляет их к рибосоме как части eIF4F комплекса, также содержащего eIF4G и eIF4A. Хотя все кэпированные мРНК требуют eIF4E для трансляции, пул мРНК является исключительно зависимым от повышенной eIF4E активности для трансляции. Эти так называемые "слабые мРНК", как правило, транслируются менее эффективно вследствие их длинной и сложной 5'UTR области, и они кодируют белки, играющие значительную роль во всех аспектах злокачественности, включая VEGF, FGF-2, c-Мус, циклин D1, сурвивин, BCL-2, MCL-1, MMP-9, гепараназу и т.п. Экспрессия и функция eIF4E повышаются во множественных раковых опухолях человека и непосредственно связаны с прогрессированием заболевания [Konicek et al., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 и MKNK2 представляют собой киназы, известные для фосфорилирования eIF4E в Ser209. Общие скорости трансляции не подвергаются воздействию eIF4E фосфорилирования, но было предположено, что eIF4E фосфорилирование способствует образованию полисомы (т.е. несколько рибосом на одной мРНК), что в конце концов обеспечивает более эффективную трансляцию "слабых мРНК" [Buxade M. et al., Frontiers in Bioscience, 5359-5374, May 1, 2008]. Альтернативно, фосфорилирование eIF4E белками MKNK может облегчить eIF4E высвобождение из 5' кэпа, так что 48S комплекс в состоянии двигаться по "слабой мРНК", чтобы локализовать иницирующий кодон [Blagden S.P. и Willis A.E., Nat. Rev. Clin. Oncol. 8(5):280-91, 2011]. Следовательно, повышенное eIF4E фосфорилирование дает плохой прогноз у больных с немелкоклеточным раком легких [Yoshizawa et al., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Более того, данные указывают на функциональную роль MKNK1 в канцерогенезе как сверхэкспрессию конститутивно активной MKNK1, но не киназа-мертвой MKNK1, в фибробластах эмбриона мыши ускоряет образование опухоли [Chrestensen C.A. et al., Genes Cells, 12, 1133-1140, 2007]. Кроме того, повышенное фосфорилирование и активность MKNK белков соотносятся со сверхэкспрессией HER<sup>2</sup> при раке молочной железы [Chrestensen, C.A. et al., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]. Конститутивно активная, но не киназа-мертвая, MKNK1 также ускоряла рост опухоли в модели, используя Eμ-Мус трансгенные гематопозитические стволовые клетки, чтобы продуцировать опухоли у мышей. Были достигнуты сопоставимые результаты, когда анализировали eIF4E несущую S209D мутацию. S209D мутация имитирует фосфорилирование в MKNK1 сайте фосфорилирования. В то же время нефосфорилируемая форма eIF4E снижала рост опухоли [Wendel H.G., et al., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. Селективный MKNK ингибитор, который блокирует eIF4E фосфорилирование, вызывает апоптоз и подавляет пролиферацию и рост раковых клеток на мягком агаре in vitro. Этот ингибитор также подавляет разрастание метастазов в легкие экспериментальной меланомы B16 и рост подкожных ксенотрансплантатных опухолей HCT116 карциномы толстой кишки без воздействия на массу тела [Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]. Подводя итог вышесказанному, eIF4E фосфорилирование вследствие MKNK активности белка может стимулировать пролиферацию клеток и выживание и является критическим для злокачественного превращения. Ингибирование MKNK активности может обеспечить более податливый

терапевтический подход в лечении рака.

WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) относится к замещенным имидазо[1,2-b]пиридазином в качестве ингибиторов киназы, в частности РКС (протеинкиназа С) ингибиторов, в частности РКС тета-ингибиторов.

WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) относится к гетероциклическим соединениям, пригодным в качестве ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК)/регулируемой внеклеточными сигналами протеинкиназы (Erk) киназа (сокращенно "МЕК"). В частности, WO 2007/025090 A2, среди прочего, относится к имидазо[1,2-b]пиридазином.

WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) относится к конденсированным гетероциклам в качестве ингибиторов тирозинкиназы лимфоцит-специфического белка (сокращенно "LCK"). В частности, WO 2007/013673 A1, среди прочего, относится к имидазо[1,2-b]пиридазином.

WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG) относится к оксозамещенным имидазо[1,2-b]пиридазином, в качестве ингибиторов киназы, в частности РКС (протеинкиназа С) ингибиторов, в частности РКС тета-ингибиторов.

WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.) относится к производным диазолдиазина в качестве ингибиторов киназы. В частности, WO 2008/025822 A1, среди прочего, относится к имидазо[1,2-b]пиридазином в качестве ингибиторов киназы, в частности ингибиторов индуцируемой Т-клетки киназы (сокращенно "Itk").

WO 2008/030579 A2 (Biogen Idee MA Inc.) относится к модуляторам киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкин-1 (IL-1) (сокращенно "IRAK"). В частности, WO 2008/030579 A2 относится, среди прочего, к имидазо [1,2-b]пиридазином.

WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.) относится, среди прочего, к производным имидазо[1,2-b]пиридазина в качестве ингибиторов протеинкиназы, в частности ингибиторов P1M киназы.

WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) относится к имидазо-пиридазином в качестве ингибиторов протеинкиназы, такой как семейство P1M киназ.

US 4408047 (Merck & Co., Inc.) относится, среди прочего, к имидазопиридазином, имеющим 3-амино-2-OR-пропокси заместитель, обладающий бета-адренергической блокирующей активностью.

WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) относится к ингибиторам в отношении с-Jun N-концевой киназы, содержащим соединения которые, среди прочего, представляют собой имидазо[1,2-b]пиридазины.

WO 2008/052734 A1 (Novartis AG) относится к гетероциклическим соединениям в качестве противовоспалительных средств. В частности, указанные соединения представляют собой, среди прочего, имидазо[1,2-b]пиридазины. Соединения пригодны для лечения заболеваний, опосредованных ALK-5 и/или ALK-4 рецептором, и также пригодны для лечения заболеваний, опосредованных P13K рецептором, JAK-2 рецептором и TRK рецептором.

WO 2008/072682 A1 (Daichi Sankyo Company, Limited) относится к производному имидазо[1,2-b]пиридазина, который обладает ингибирующим действием на продуцирование TNF-альфа, оказывает влияние в патологической модели воспалительного заболевания и/или аутоиммунного заболевания.

WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.) относится к аналогам 6-аминоимидазо[1,2-b]пиридазина в качестве ингибиторов Rho-киназа для лечения глаукомы и внутриглазной гипертензии.

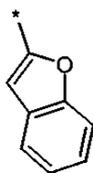
WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) относится к конденсированным гетероциклическим производным. Выбранные соединения являются эффективными для профилактики и лечения заболеваний, таких как заболевания фактора роста гепатоцитов ("HGF").

В J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614 представлена статья "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (P1M-1) Kinase", в которой раскрываются, среди прочего, имидазо[1,2-b]пиридазины в качестве ингибиторных структур, применяемых в описанном там исследовании.

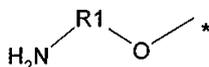
В J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628 представлена статья "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", в которой раскрываются, среди прочего, в табл. 1 некоторые специфические имидазо[1,2-b]пиридазины в качестве соединений, идентифицированных как МКНК-1 ингибиторы.

В Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849-1857 представлена статья "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", в которой раскрывается, среди прочего, что известное противогрибковое средство церкоспорамид является ингибитором МКНК1.

Тем не менее, существующий уровень техники, описанный выше, не описывает специфические аминзамещенные имидазопиридазиновые соединения общей формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, как определено в этом описании, т.е. имидазо[1,2-b]пиридазиновую часть, несущую в ее 3-положении бензо[b]фурильную группу структуры



в которой \* указывает место присоединения указанной бензо[б]фурильной группы с остатком молекулы, т.е. показано 2-положение бензо[б]фурильной группы;  
в ее 6-положении группу структуры



в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы, с которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилгруппу, которая по выбору замещена, как определено в этом описании;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь,

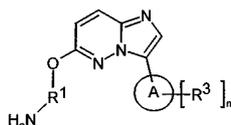
как описано и определено в данном описании и как в дальнейшем относится к "соединениям согласно настоящему изобретению" или их фармакологической активности.

Было обнаружено, и это составляет основу в соответствии с настоящим изобретением, что указанные соединения согласно настоящему изобретению обладают удивительными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было установлено, что указанные соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют МКНК-1 киназу и вследствие этого могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций или заболеваний, сопровождающихся неконтролируемым ростом клеток, пролиферацией и/или выживанием, неадекватными клеточными иммунными реакциями или неадекватными клеточными воспалительными реакциями, в частности, в которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватные клеточные иммунные реакции или неадекватные клеточные воспалительные реакции опосредованы МКНК-1 киназой, такие как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, например лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

### Описание изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгруппу, которая по выбору замещена один или несколько раз независимо друг от друга заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил-, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R, гетероарил-, гетероарил-, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя, группы -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>-алкил-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) представляет собой группу, где \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, группы -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>-алкил-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'';

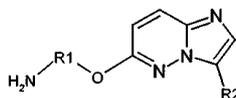
R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, 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>-алкил-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' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смесям.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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'';



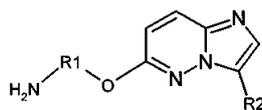
R<sup>2</sup> представляет собой группу, где \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>3</sup> заместителя;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, -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>-алкил-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' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смесям.

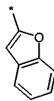
В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая представляет собой замещенную, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя, и представляет собой по выбору замещенный, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома

галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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'';



R<sup>2</sup> представляет собой группу, где \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>3</sup> заместителя;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, -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>-алкил-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 представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, 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>-алкил-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' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смесям.

Понятия, указанные в настоящем описании, предпочтительно имеют следующие значения.

Понятие "атом галогена", "гало-" или "гал-" следует понимать как означающее атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора, хлора, брома или йода. В соответствии с вариантом осуществления понятие "атом галогена", "гало-" или "гал-" следует понимать как означающее атом фтора. В соответствии с вариантом осуществления понятие "атом галогена", "гало-" или "гал-" следует понимать как означающее атом хлора.

Понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, или 1,2-диметилбутил группу или их изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил"), например метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил"), например метил, этил, н-пропил- или изопропил группа.

Понятие "линейный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-" следует понимать как предпочтительно означающее линейную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, например этил, н-пропил, п-бутил, н-пентил или н-гексил. В частности, указанная группа имеет 2, 3, 4 или 5 атомов углерода ("линейный C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил"), например этил, н-пропил, п-бутил или н-пентил группа. Альтернативно, указанная группа имеет 2, 3 или 4 атома углерода ("линейный C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил"), например этил, н-пропил или н-бутил группа. Альтернативно, указанная группа имеет 2 или 3 атома углерода ("линейный C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкил"), например этил или н-пропил группа.

Понятие "разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-" следует понимать как предпочтительно означающее разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, например изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил группу или их изомер. В частности, указанная группа имеет 3, 4 или 5 атомов углерода ("разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил"), например изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил. В частности, указанная

группа имеет 3 или 4 атома углерода ("разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкил"), например изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил группа, более конкретно 3 атома углерода (разветвленный "C<sub>3</sub>-алкил"), например изопропил группа.

Понятие "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" определено выше и в которой один или несколько атомов водорода замещены атомом галогена, одинаково или различно, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В соответствии с вариантом осуществления указанный атом галогена представляет собой F. Указанная гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил группа представляет собой, например, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В соответствии с вариантом осуществления указанный атом галогена представляет собой Cl. Указанная гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил группа представляет собой, например, -CCl<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.

Понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" следует понимать как предпочтительно означающее линейную, разветвленную или циклическую, насыщенную, одновалентную, углеводородную группу формулы -O-алкил, в которой понятие "алкил" определено выше, например метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, циклопропокси, n-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, циклобутокси пентокси, изопентокси или n-гексокси группу или их изомер.

Понятие "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой F. Указанная гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси группа представляет собой, например, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную алкильную группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены, одинаково или различно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси группой, как определено выше, например метоксиалкил, этоксиалкил, пропилоксиалкил, изопропоксиалкил, бутоксиалкил, изобутоксиалкил, трет-бутоксиалкил, втор-бутоксиалкил, пентилоксиалкил, изопентилоксиалкил, гексилоксиалкил группу, в которой понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" определено выше, или их изомер.

Понятие "гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой F. Указанная гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильная группа представляет собой, например, -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> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

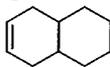
Понятие "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или несколько двойных связей и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенил"), следует понимать, что в случае, в котором указанная алкенильная группа содержит более чем одну двойную связь, указанные двойные связи могут быть выделены из или сопряжены друг с другом. Указанная алкенильная группа представляет собой, например, винил, аллил, (E)-2-метилвинил, (Z)-2-метилвинил, гомоаллил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, (E)-бут-1-енил, (Z)-бут-1-енил, пент-4-енил, (E)-пент-3-енил, (Z)-пент-3-енил, (E)-пент-2-енил, (Z)-пент-2-енил, (E)-пент-1-енил, (Z)-пент-1-енил, гекс-5-енил, (E)-гекс-4-енил, (Z)-гекс-4-енил, (E)-гекс-3-енил, (Z)-гекс-3-енил, (E)-гекс-2-енил, (Z)-гекс-2-енил, (E)-гекс-1-енил, (Z)-гекс-1-енил, изопропенил, 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, (E)-1-метилпроп-1-енил, (Z)-1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, (E)-2-метилбут-2-енил, (Z)-2-метилбут-2-енил, (E)-1-метилбут-2-енил, (Z)-1-метилбут-2-енил, (E)-3-метилбут-1-енил, (Z)-3-метилбут-1-енил, (E)-2-метилбут-1-енил, (Z)-2-метилбут-1-енил, (E)-1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, (E)-3-метилпент-3-енил, (Z)-3-метилпент-3-енил, (E)-2-метилпент-3-енил, (Z)-2-метилпент-3-енил, (E)-1-метилпент-3-енил, (Z)-1-метилпент-3-енил, (E)-4-метилпент-2-енил, (Z)-4-метилпент-2-енил, (E)-3-метилпент-2-енил, (Z)-3-метилпент-2-енил, (E)-2-метилпент-2-енил, (Z)-2-метилпент-2-енил, (E)-1-метилпент-2-енил, (Z)-1-метилпент-2-енил, (E)-4-метилпент-1-енил, (Z)-4-метилпент-1-енил, (E)-3-метилпент-1-енил, (Z)-3-метилпент-1-енил, (E)-2-метилпент-1-енил, (Z)-2-метилпент-1-енил, (E)-1-метилпент-1-енил, (Z)-1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, (E)-3-этилбут-2-енил, (Z)-3-этилбут-2-енил, (E)-2-этилбут-2-енил, (Z)-2-этилбут-2-енил, (E)-1-этилбут-2-енил, (Z)-1-этилбут-2-енил, (E)-3-этилбут-1-енил, (Z)-3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, (E)-1-этилбут-1-енил, (Z)-1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, (E)-2-пропилпроп-1-енил, (Z)-2-пропилпроп-1-енил, (E)-1-пропилпроп-1-енил, (Z)-1-пропилпроп-1-енил, (E)-2-изопропилпроп-1-енил, (Z)-2-изопропилпроп-1-енил, (E)-1-изопропилпроп-1-енил, (Z)-1-изопропилпроп-1-енил, (E)-3,3-диметилпроп-1-енил, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енил, 1-(1,1-диметилэтил)этилен, бута-1,3-диенил, пента-1,4-диенил, гекса-1,5-

диенил или метилгексадиенил группу. В частности, указанная группа представляет собой винил или аллил.

Понятие " $C_2$ - $C_6$ -алкинил" следует понимать как предпочтительно означающее линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или несколько тройных связей и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода (" $C_2$ - $C_3$ -алкинил"). Указанная  $C_2$ - $C_6$ -алкинильная группа представляет собой, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил, 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил группа. В частности, указанная алкинильная группа представляет собой этинил, проп-1-инил или проп-2-инил.

Понятие " $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил" следует понимать как означающее насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода (" $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил"). Указанная  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклическое углеводородное кольцо, например пергидропенталэниленовое или декалиновое кольцо. В частности, указанная группа имеет 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (" $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил"), например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил. В частности, указанная группа имеет 4, 5 или 6 атомов углерода (" $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил"), например циклобутил, циклопентил, циклогексил.

Понятие " $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкенил" следует понимать как предпочтительно означающее одновалентную, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и одну, две, три или четыре двойные связи, в сопряжении или нет, как позволяет размер указанного циклоалкенильного кольца. Указанная  $C_4$ - $C_{10}$ -циклоалкенильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил или бициклический углеводород, например:



Понятие "3-10-членный гетероциклоалкил", следует понимать как означающее насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из  $C(=O)$ , O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^a$ , в которой  $R^a$  представляет собой атом водорода, или  $C_1$ - $C_6$ -алкил- или гало- $C_1$ - $C_6$ -алкил-группу; может быть возможным для указанной гетероциклоалкильной группы, что она связана с остатком молекулы через любой один из атомов углерода или, если имеется, атом азота.

В частности, указанный 3-10-членный гетероциклоалкил может содержать 2, 3, 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько из указанных выше групп, содержащих гетероатом (" $3$ -членный гетероциклоалкил"), более конкретно указанный гетероциклоалкил может содержать 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько из указанных выше групп, содержащих гетероатом (" $5$ -членный гетероциклоалкил").

В частности, не ограничиваясь ими, указанный гетероциклоалкил может представлять собой 4-членное кольцо, такое как азетидинил, оксетанил, или 5-членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, диоксолинил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолидинил, пиразолидинил, пирролинил, или 6-членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, или тритианил, или 7-членное кольцо, такое как, например, diazepinильное кольцо. По выбору, указанный гетероциклоалкил может быть бензоконденсированным.

Указанный гетероцикл может быть бициклическим, таким как, не ограничиваясь ими, 5,5-членное кольцо, например гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ильное кольцо, или 5,6-членное бициклическое кольцо, например гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ильное кольцо.

Как указано выше, указанное содержащее атом азота кольцо может быть частично ненасыщенным, т.е. оно может содержать одну или несколько двойных связей, такие как, не ограничиваясь ими, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 4H-[1,3,4]тиадиазинил, 4,5-дигидрооксазолил, или 4H-[1,4]тиазинильное кольцо, например, или оно может быть бензоконденсированным, таким как, например, не ограничиваясь ими, дигидроизохинолинильное кольцо.

Понятие "4-10-членный гетероциклоалкенил", следует понимать как означающее ненасыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из  $C(=O)$ , O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^a$ , в которой  $R^a$  представляет собой атом водорода, или  $C_1$ - $C_6$ -алкил- или гало- $C_1$ - $C_6$ -алкил-группа; для указанной гетероциклоалкенильной группы может быть возможным быть связанной с остатком молекулы через любой один из атомов углерода или, если имеется, атом азота.

ком молекулы через любой один из атомов углерода или, если имеется, атом азота. Примеры указанного гетероциклоалкенила могут содержать одну или несколько двойных связей, например 4Н-пиранил, 2Н-пиранил, 3Н-диазиририл, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, [1,3]диоксолил, 4Н-[1,3,4]гиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротииоофенил, 2,3-дигидротииофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4Н-[1,4]тиазинил группу, или он может быть бензоконденсированным.

Понятие "арил" следует понимать как предпочтительно означающее одновалентное, ароматическое или частично ароматическое, моно-, или би-, или трициклическое углеводородное кольцо, имеющее 6, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил" группа), в частности кольцо, имеющее 6 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-арил" группа), например фенильная группа или бифенильная группа, или кольцо, имеющее 9 атомов углерода ("C<sub>9</sub>-арил" группа), например инданильная или инденильная группа, или кольцо, имеющее 10 атомов углерода ("C<sub>10</sub>-арил" группа), например тетралинил, дигидронафтильная или нафтильная группа, или кольцо, имеющее 13 атомов углерода ("C<sub>13</sub>-арил" группа), например флуоренильная группа, или кольцо, имеющее 14 атомов углерода, ("C<sub>14</sub>-арил" группа), например антранильная группа.

Понятие "гетероарил" понимается как предпочтительно означающее одновалентную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, имеющую 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцевых атомов ("5-14-членная гетероарильная" группа), в частности 5, или 6, или 9, или 10 атомов, и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, который может быть одинаковым или различным, указанный гетероатом является таким, как кислород, азот или сера и, кроме того, в каждом случае может быть бензоконденсированным. В частности, гетероарил выбран из тиенила, фуранила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4Н-пиразолила и т.д., и их бензопроизводных, таких как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, тиазолил, индолил, изоиндолил и т.д.; или пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, и т.д., и их бензопроизводные, такие как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил и т.д.; или азоцинил, индолизинил, пуринил и т.д., и их бензопроизводные; или циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтпиридил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, ксантенил, или оксепинил и т.д.

В общем, и если не указано другое, гетероарильные или гетероариленовые радикалы включают все возможные их изомерные формы, например их позиционные изомеры. Таким образом, для некоторого иллюстративного неограничивающего примера, понятие "пиридинил" или "пиридинилен" включает пиридин-2-ил, пиридин-2-илен, пиридин-3-ил, пиридин-3-илен, пиридин-4-ил и пиридин-4-илен или понятие "тиенил" или "тиенилен" включает тиен-2-ил, тиен-2-илен, тиен-3-ил и тиен-3-илен.

Понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", употребляемое по всему тексту, например, в контексте определения "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" или "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси", следует понимать как означающее углеводородную группу, содержащую ограниченное количество атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанное понятие "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например 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>, в частности 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>, более конкретно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, в случае "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил" или "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси", еще более конкретно C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Подобным образом, применяемое в данном описании понятие "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", употребляемое по всему тексту, например, в контексте определений "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-", "линейный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил" и "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил", следует понимать как означающее углеводородную группу, содержащую ограниченное количество атомов углерода от 2 до 6, т.е. 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Кроме того, следует понимать, что указанное понятие "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например 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>, в частности C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Кроме того, применяемое в данном описании понятие "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", употребляемое по всему тексту, например, в контексте определения "разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" следует понимать как означающее углеводородную группу, содержащую ограниченное количество атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанное понятие "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например 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>, в частности C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Понятие "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещены выбором из указанной группы при условии, что не превышает нормальная валентность указанного атома при существующих обстоятельствах и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Понятие "по выбору замещенный" означает необязательное замещение посредством определенных групп, радикалов или частей.

Применяемое в данном документе понятие "один или несколько раз", например, при определении заместителей соединений общих формул в соответствии с настоящим изобретением понимают как означающее "один, два, три, четыре или пять раз, в частности один, два, три или четыре раза, более конкретно один, два или три раза, еще более конкретно один или два раза".

Заместитель кольцевой системы означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе, который, например, замещает доступный водород на кольцевой системе.

Изобретение также включает все пригодные изотопные вариации соединения согласно изобретению. Изотопная вариация соединения согласно изобретению определяется как такая, в которой по меньшей мере один атом замещен атомом, имеющим тот же самый атомный номер, но атомная масса отличается от атомной массы, как правило или преимущественно встречаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  соответственно. Некоторые изотопные вариации соединения, предлагаемого в изобретении, например те, в которых включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , являются пригодными для исследования распределения в тканях лекарства и/или субстрата. Меченные тритием и углеродом-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , изотопы в частности, предпочтительны из-за их удобства получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может давать некоторые определенные преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличенный *in vivo* период полураспада или сниженные потребности в дозировке, и поэтому может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопные вариации соединения, предлагаемого в изобретении, как правило, могут быть получены с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, таких как в качестве иллюстративных методов или препаратами, описанными в примерах ниже, используя соответствующие изотопные вариации пригодных реагентов.

Если в данном описании используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и получение из него эффективного терапевтического средства.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметричных центров, в зависимости от местоположения и природы различных требуемых заместителей. Асимметричные атомы углерода могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации, что приводит к рацемическим смесям в случае единственного асимметричного центра и диастереомерным смесям в случае множества асимметричных центров. В некоторых случаях асимметрия может также присутствовать из-за ограниченного вращения вокруг указанной связи, например центральной связи, соединенной с двумя замещенными ароматическими кольцами определенных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать атомы серы, которые являются асимметричными, такие как асимметричная группа сульфоксида или сульфоксимины, структуры:



в которой \* указывает атомы, с которыми может быть связан остаток молекулы.

Заместители на кольце также могут находиться или в *cis*-, или *trans*-форме. Предполагается, что все такие конфигурации (включая энантиомеры и диастереомеры) включены в объем притязаний в соответствии с настоящим изобретением.

Предпочтительными соединениями являются соединения, которые вырабатывают более желательную биологическую активность. Отдельные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений в соответствии с настоящим изобретением также включены в объем притязаний в соответствии с настоящим изобретением. Очистка и разделение таких веществ могут быть осуществлены стандартными методиками, известными из уровня техники.

Оптические изомеры могут быть получены путем растворения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например посредством образования диастереоизомерной соли с применением оптически активной кислоты или основания или образованием ковалентных диастереомеров. Примерами пригодных кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуолвинная и камфорсульфоновая кислоты. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий способами, известными из уровня техники, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. Затем оптически активные основания или кислоты освобождают от отделенных диастереомерных солей. Другой способ разделения оптических изомеров включает применение хиральной хроматографии (например, хиральные ВЭЖХ колонки) с или без обычной дериватизации, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров. Пригодные хиральные ВЭЖХ колонки изготавливают у Daicel, например Chiracel O.D. и Chiracel O.J. среди многих других, все выбирают по стандартной методике. Также пригодны ферментативные разделения с или без дериватизации. Опти-

чески активные соединения в соответствии с настоящим изобретением равным образом могут быть получены путем хиральных синтезов, использующих оптически активные исходные вещества.

Для того чтобы разграничить различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на Правила ИЮПАК, Раздел E (Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных стереоизомеров или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например R- или S-изомеров или E- или Z-изомеров, в любом соотношении. Выделение отдельного стереоизомера, например отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения согласно настоящему изобретению может быть достигнуто любым пригодным способом из уровня техники, таким как хроматография, в особенности, например, хиральная хроматография.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение в соответствии с настоящим изобретением, которое содержит пиразольную часть как гетероарильная группа, например, которая может существовать как 1Н таутомер, или 2Н таутомер, или еще смесь в любом количестве двух таутомеров, или триазольная часть, например, может существовать как 1Н таутомер, 2Н таутомер, или 4Н таутомер, или еще смесь в любом количестве указанных 1Н, 2Н и 4Н таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению, такие как отдельные таутомеры, или любые смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, которые определены в том отношении, что по меньшей мере один азот соединений согласно настоящему изобретению является окисленным. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, как раскрыто в данном описании, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и со-осадки.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, причем соединения согласно настоящему изобретению содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например гидрата, возможными являются геми-, (полу-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты и сольваты.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, например в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или как амфотерный ион, или могут существовать в виде соли. Указанная соль может быть любой солью, органической или неорганической солью присоединения, в частности любой фармацевтически приемлемой неорганической или неорганической солью присоединения, обычно применяемой в фармацевтике.

Понятие "фармацевтически приемлемые соль" относится к относительно нетоксической, неорганической или органической кислотно-аддитивной соли соединения в соответствии с настоящим изобретением. Например, см. S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Пригодная фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения в соответствии с настоящим изобретением, несущую атом азота, в цепи или в кольце, например, которая является достаточно основной, такая как кислотно-аддитивная соль с неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная, бромисто-водородная, йодисто-водородная, серная, пироксерная, фосфорная или азотная кислота, например, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, дигликоновая, 3-гидрокси-2-нафтольная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, паратолуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая пригодная фармацевтически приемлемая соль соединения в соответствии с настоящим изобретением, которая является в достаточной мере кислотной, представляет собой соль ще-

лочно металла, например соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, например соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например соль с N-метил-глюкамино, диметил-глюкамино, этил-глюкамино, лизином, дициклогексиламино, 1,6-гексадиамином, этаноламино, глюкозамино, саркозином, серином, трис-гидрокси-метил-аминометаном, аминопропандиолом, совак-основанием, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Дополнительно, группы, содержащие азотистые основания, могут быть кватернизированы с такими агентами, как низшие алкил галогениды, такие как метил, этил, пропил и бутил хлориды, бромиды и йодиды; диалкил сульфаты, такие как диметил, диэтил и дибутил сульфат; и диамил сульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды, аралкил галогениды, такие как бензил и фенетил бромиды и др.

Для специалистов в данной области техники также будет понятным, что кислотно-аддитивные соли заявляемых соединений могут быть получены путем взаимодействия соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой посредством любых из числа известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочно-земельных металлов кислотных соединений согласно изобретению получают путем взаимодействия соединений металлов изобретению с соответствующим основанием посредством множества известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде единичных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

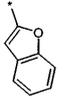
Применяемое в данном документе понятие "гидролизуемый *in vivo* сложный эфир" понимают как означающее сложный эфир, который способен к гидролизу *in vivo* соединения в соответствии с настоящим изобретением, содержащего карбокси- или гидрокси группу, например фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизует в организме человека или животного с получением исходной кислоты или спирта. Пригодные фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и необязательно замещенные фенилалкиловые, в особенности бензиловые сложные эфиры. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Алкоксиметилловые сложные эфиры, например метоксиметилловые, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканоилоксиметилловые сложные эфиры, например пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкокси-карбонилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиловые сложные эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтил, 1,3-диоксолен-2-онилметилловые сложные эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметил; и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтил, и могут образовываться на любой карбокси группе, в соединениях в соответствии с настоящим изобретением.

Гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения в соответствии с настоящим изобретением, содержащего гидрокси группу, включает неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры и [альфа]ацилоксиалкиловые эфиры и родственные соединения, которые в результате распада сложного эфира при гидролизе в условиях *in vivo* обеспечивают образование исходной гидрокси группы. Примеры [альфа]ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокс и 2,2-диметилпропионилоксиметокс. Выбор групп, образующих гидролизуемый *in vivo* сложный эфир для гидрокси, включает алканоил, бензоил, фенилацетил и замещенный бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (для получения алкилкарбонатных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (для получения карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы или полиморфы соединений согласно настоящему изобретению или в виде отдельных полиморфов, или в виде смеси более чем одного полиморфа, в любом соотношении

В соответствии со второй формой осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой

R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил-, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством 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>-алкил-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R" группа;

(A)  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси- группы;

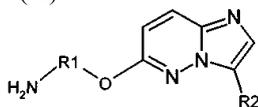
$R$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

$n$  представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

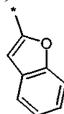
или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом второй формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_6$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_6$ -алкил- или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 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-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ;



$R^2$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

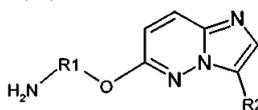
который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством  $R^3$  заместителя;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси- группа;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

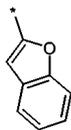
или его стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом второй формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_6$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_6$ -алкил- или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R$  заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R$  заместителя и который представляет собой по выбору замещенный, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 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-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ;



$R^2$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством  $R^3$  заместителя;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси- группы;

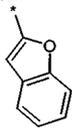
$R$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с третьей формой осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), выше, в которой

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-О-линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил-,  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил-, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R$ , 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-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ;



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-;

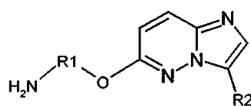
$R$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

$n$  представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

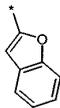
В соответствии с вариантом третьей формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг

от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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'';



R<sup>2</sup> представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

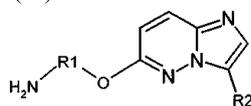
который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>3</sup> заместителя;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-;

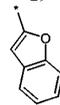
или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом третьей формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; и по выбору замещенный, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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'';



R<sup>2</sup> представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>3</sup> заместителя;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-;

R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, 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>-алкил-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'';

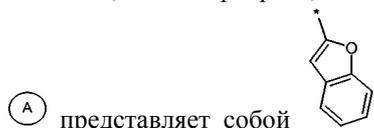
R' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с четвертой формой осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), выше, в которой

R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, ко-

торый по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил- группа, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R, или гетероарил-;



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-;

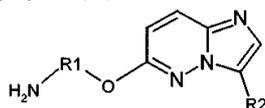
R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

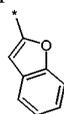
или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом четвертой формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из  $C_1$ - $C_6$ -алкила- или арил- группы;



$R^2$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

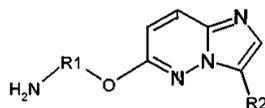
который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством  $R^3$  заместителя;

$R^3$  представляет собой заместитель выбранный из атома галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси- группы;

$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

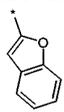
или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом четвертой формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя;



$R^2$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, посредством  $R^3$  заместителя;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-;

$R$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, арил-, гетероарил-,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R')R''$ ,  $-C(=O)OR'$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)NHR'$ ,  $-N(H)C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(R')C(=O)NH_2$ ,  $-N(R')C(=O)NHR'$ ,  $-N(R')C(=O)N(R')R''$ ,  $-N(H)C(=O)OR'$ ,  $-N(R')C(=O)OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкокси-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

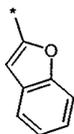
$R'$  и  $R''$  представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из  $C_1$ - $C_6$ -алкила-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкила-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с пятой формой осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), выше, в которой

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-O-линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил-,  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкил-группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы  $-NH_2$ ,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R$ , или гетероарил-;

(A)



представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

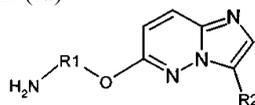
$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-;

$R$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена;

$n$  представляет собой целое число 0 или 1;

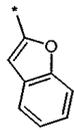
или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом пятой формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы арил-;



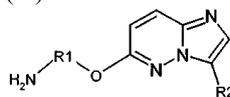
$R^2$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен, один раз посредством  $R^3$  заместителя;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В соответствии с вариантом пятой формы осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)

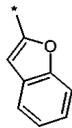


(Ia)

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил группы, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством

R заместителя;

гетероарила-, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя;



R<sup>2</sup> представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен один раз посредством R<sup>3</sup> заместителя;

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

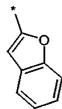
R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

или их стереоизомеру, таутомеру, N-оксиду, гидрату, сольвату или соли, или их смеси.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой

R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил-, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством 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>-алкил-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 дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, -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>-алкил-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 дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой

R' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси-.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, 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>-алкил-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 дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арил-, арил, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством 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>-алкил-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''.

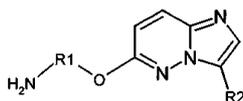
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, который по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, группы арил-, арила, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R, или гетероарил-.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы -NH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, которой по выбору связан как спиро, 3-10-членный гетероциклоалкил, который по выбору связан как спиро, арила, арила, который по выбору замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R, или гетероарил-.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- группа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше, в которой n представляет собой целое число 0 или 1.

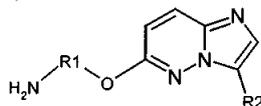
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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 дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)

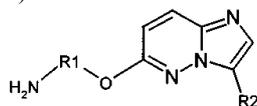


(Ia)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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''.

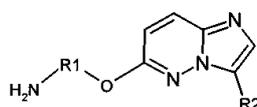
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



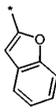
(Ia)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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 дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)

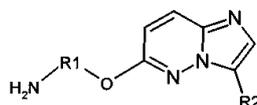


(Ia)

в которой R<sup>2</sup> представляет собой  группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, R<sup>3</sup> заместителем.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)

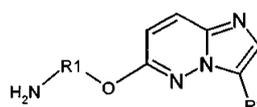


(Ia)

в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, -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>-алкил-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' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-

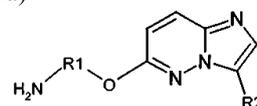
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси- группы.

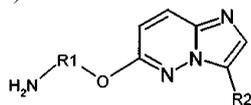
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил-,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил-, 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-,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R')R''$ ,  $-SH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-S-,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R')R''$ .

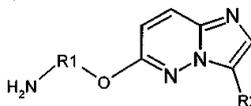
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из  $C_1$ - $C_6$ -алкил- или арил- группы.

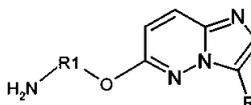
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



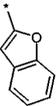
(Ia)

в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкильную группу, которая по выбору замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арил- группы.

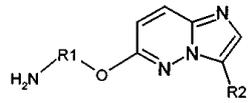
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^2$  представляет собой  группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и который по выбору замещен один раз  $R^3$  заместителем.

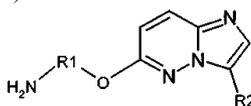
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой  $R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- группы.

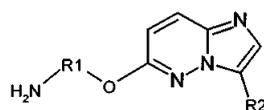
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) выше или общей формулы (Ia)



(Ia)

в соответствии с любой из указанных выше форм осуществления, в виде или стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата, или его соли, или их смеси.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)

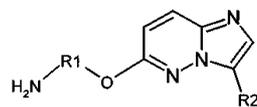


(Ib)

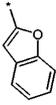
в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; и

который является по выбору замещенным, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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'' группа.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)

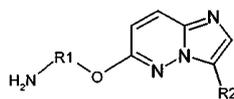


(Ib)

в которой R<sup>2</sup> представляет собой  группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

который по выбору замещен один, два, три, четыре или пять раз, независимо друг от друга, R<sup>3</sup> заместителем.

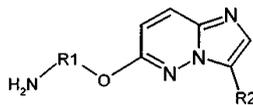
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, -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>-алкил-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''.

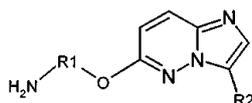
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил-, 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>-алкил-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''.

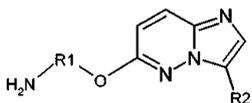
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R' и R'' представляют собой, независимо друг от друга, заместитель, выбранный из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкила-.

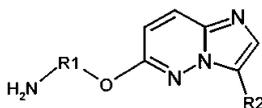
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; и по выбору замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из атома галогена, группы -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил-, 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>-алкил-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''.

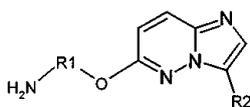
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил группу, которая является замещенной, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из арила-, который замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя; гетероарила-, который по выбору замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R заместителя.

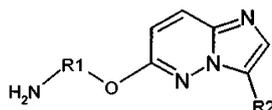
В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- группы.

В дополнительной форме осуществления настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (Ib)



(Ib)

в которой R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится к любой подкомбинации в рамках любой формы осуществления или аспекта в соответствии с настоящим изобретением соединений общей формулы (I), выше.

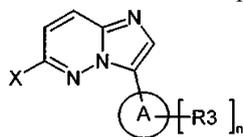
Следует также понимать, что настоящее изобретение относится к любой подкомбинации в рамках любой формы осуществления или аспекта в соответствии с настоящим изобретением соединений общей

формулы (I) или общей формулы (Ia), выше.

Еще более предпочтительно настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), которые раскрыты в разделе примеров данного текста, ниже.

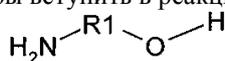
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, указанные способы включают стадии, как описано в "Экспериментальной части" настоящего изобретения.

В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, указанный способ содержит стадию, обеспечивающую промежуточное соединение общей формулы (V)



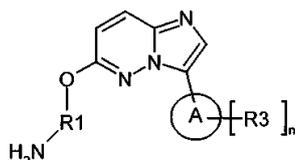
(V)

в которой A, R<sup>3</sup> и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) выше; и X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа нафтафторбутилсульфоната, например, чтобы вступить в реакцию с соединением общей формулы (III)



(III),

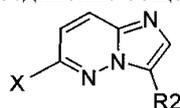
в которой R<sup>1</sup> определен для соединения общей формулы (I), выше, таким образом обеспечивая соединение общей формулы (I)



(I)

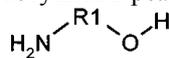
в которой A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и n определены для соединения общей формулы (I) выше.

В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает способ получения соединений общей формулы (Ia) в соответствии с настоящим изобретением, указанный способ содержит стадию, обеспечивающую промежуточное соединение общей формулы (Va)



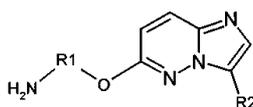
(Va)

в которой R<sup>2</sup> является таким, как определено для соединения общей формулы (Ia) выше; и X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа нафтафторбутилсульфоната, например, чтобы вступить в реакцию с соединением общей формулы (III)



(III),

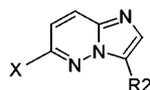
в которой R<sup>1</sup> определен для соединения общей формулы (Ia), выше, таким образом обеспечивая соединение общей формулы (Ia)



(Ia)

в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены для соединения общей формулы (Ia) выше.

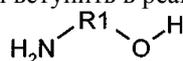
В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает способ получения соединений общей формулы (Ib) в соответствии с настоящим изобретением, указанный способ содержит стадию, обеспечивающую промежуточное соединение общей формулы (Vb)



(Vb)

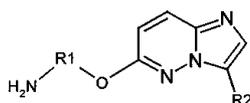
в которой  $R^2$  является таким, как определено для соединения общей формулы (I) выше; и

X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа нафтафторбутилсульфоната, например, чтобы вступить в реакцию с соединением общей формулы (IIIb)



(IIIb),

в которой  $R^1$  определен для соединения общей формулы (I), выше, таким образом обеспечивая соединение общей формулы (Ib)

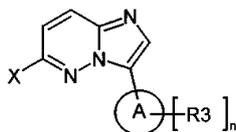


(Ib)

в которой  $R^1$  и  $R^2$  определены для соединения общей формулы (Ib) выше.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, пригодным при получении соединений согласно настоящему изобретению общей формулы (I) или общей формулы (Ia), в частности, в способе, описанном в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает

соединения общей формулы (V)

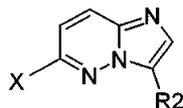


(V)

в которой A,  $R^3$  и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) выше; и

X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа нафтафторбутилсульфоната, например,

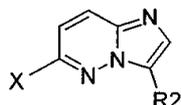
и соединения общей формулы (Va)



(Va)

в которой  $R^2$  является таким, как определено для соединения общей формулы (Ia) выше; и

X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната, и соединения общей формулы (Vb)

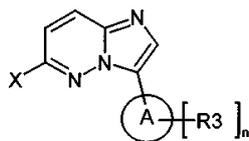


(Vb)

в которой  $R^2$  является таким, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше; и

X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната.

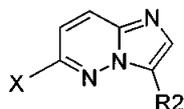
В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к применению промежуточных соединений общей формулы (V)



(V)

в которой A, R<sup>3</sup> и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) выше; и X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа наофторметилсульфоната, например, для получения соединения общей формулы (I), как определено выше.

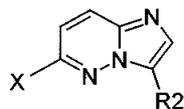
В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к применению промежуточных соединений общей формулы (Va)



(Va)

в которой R<sup>2</sup> является таким, как определено для соединения общей формулы (Ia) выше; и X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната, например, для получения соединения общей формулы (Ia), как определено выше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к применению промежуточных соединений общей формулы (Vb)



(Vb)

в которой R<sup>2</sup> является таким, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше; и X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната например, для получения соединения общей формулы (I), как определено выше.

#### Экспериментальная часть

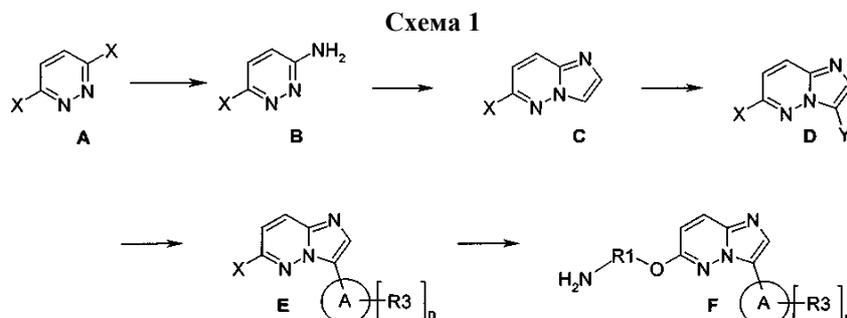
В нижеследующей таблице перечислены сокращения, используемые в описании и в разделе "Примеры".

Сокращение	Значение
VINAP	(+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
ДМФ	N,N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагидрофуран
NaO <sup>t</sup> Bu	трет.-бутанолат натрия
ч	час
мин	минуты
КТ	комнатная температура
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
МС	масс-спектрометрия
R <sub>t</sub>	время удержания
NMP	N-метилпирролидинон
ВЭЖХ, ЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография

Синтез соединений (обзор).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, как описано в следующем разделе. Схема 1 и описанные ниже процедуры иллюстрируют общие пути синтеза для получения соединений общей формулы (I) согласно изобретению и не предназначены для ограничения. Для специалиста в данной области техники очевидно, что порядок превращений, как поясняется на схеме 1, можно модифицировать различными путями. Вследствие этого порядок превращений, показанный на схеме 1, не предназначен для ограничения. Кроме того, можно осуществлять взаимное превращение любых заместителей, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, перед и/или после показанных превращений. Эти модификации могут представлять собой

введение защитных групп, отщепление защитных групп, обмен, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, метилирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают превращения, которые вводят функциональную группу, обеспечивающую возможность дальнейшего взаимного превращения заместителей. Соответствующие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны специалисту в данной области техники (см, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Специфические примеры описаны далее. Кроме того, возможно, что две или несколько последовательные стадии можно осуществлять без обработки, выполняемой между указанными стадиями, например реакцией "в одном сосуде", которая хорошо известна специалисту в данной области техники.



в которой  $R^1$ ,  $R^3$ , A и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) выше;

X и Y представляют собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как, например, группа трифторметилсульфоната, группа нонафторбутилсульфоната.

В первой стадии соединения формулы A, т.е. дихлорпиридазин, несущий пригодные X заместители, может вступать в реакцию с аммиаком при повышенной температуре и давлении, чтобы получить соединение общей формулы B [по аналогии с WO 2007/33080, которая настоящим включена в настоящее описание в своем полном объеме в качестве ссылки].

Во второй стадии соединения общей формулы B вступает в реакцию, например, с хлоруксусным альдегидом или диацеталем бромуксусного альдегида, чтобы получить бициклическую кольцевую систему C [по аналогии с DE102006029447, который настоящим включен в настоящее описание в своем полном объеме в качестве ссылки].

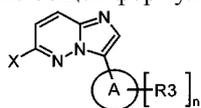
Активация положения 3 бициклической системы, чтобы получить соединения общей формулы D может быть осуществлена, например, путем бромирования или йодирования соединений общей формулы C с применением N-бром-сукцинимиды или N-йод-сукцинимиды соответственно.

В четвертой стадии введение остатка  $A-[R^3]_n$  может быть осуществлено с применением пригодных катализированных реакций перекрестного сочетания, использующих, например, борные кислоты или станнаны, что приводит к соединениям общей формулы E.

Соединения общей формулы E служат в качестве центральных промежуточных соединений для введения различных боковых цепей, содержащих спиртовую функцию, что в результате обеспечивает простые имидазопиридазинил-эфиры общей формулы F. Введение боковых цепей можно осуществить, например, путем применения оснований, таких как гидрид натрия. В зависимости от природы боковой цепи может быть необходимым проводить данные реакции при повышенных температурах. Также может быть необходимым вводить боковые цепи, оформленные пригодными защитными группами на функциональных группах, которые могут нарушить целевую реакцию.

Четвертая и пятая стадии описанной последовательности также могут быть взаимопревращены.

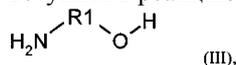
В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение также относится к способу получения соединения общей формулы (I), как определено выше, указанный способ включает стадию, обеспечивающую промежуточное соединение общей формулы (V)



(V)

в которой A и  $R^3$  являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) выше; и

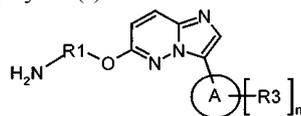
X представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфонат, группа нонафторбутилсульфоната, например, чтобы вступить в реакцию с соединением общей формулы (III)



(III)

в которой  $R^1$  является таким, как определено для соединения общей формулы (I), выше, таким обра-

зом обеспечивая соединение общей формулы (I)



(I)

в которой  $R^1$ ,  $R^3$ , A и n являются такими, как определено выше.

#### Общая часть

Химические названия были образованы с использованием ACD/Name Batch Version 12.01.

Способы ВЭЖХ

Способ 1.

Прибор: Waters Acquity СЭХЖМС ZQ4000;

Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% муравьиная кислота, градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; впрыскивание: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD.

Способ 2.

Прибор: Waters Acquity СЭХЖМС SQD 3001;

Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиная кислота (95%), элюент В: ацетонитрил, градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; впрыскивание: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD.

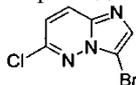
Способ 3.

Прибор: Waters Acquity СЭХЖМС SQD;

Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% муравьиная кислота (95%), элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% муравьиная кислота (95%), градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; впрыскивание: 2 мкл; DAD scan: 210-400 нм; ELSD.

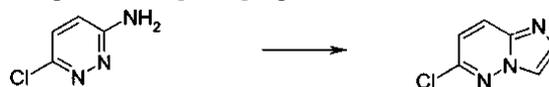
#### Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. 3-Бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин.



3-Бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин синтезировали, как описано, например, в WO 2007/147646 или DE 102006029447, например, как указано ниже.

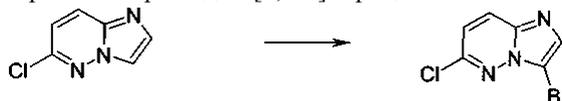
Стадия 1. Получение 6-Хлоримидазо[1,2-б]пиридазина.



5.0 г (38.6 ммоль) 3-амино-6-хлорпиридазина нагревали совместно с 4.7 мл (40 ммоль) хлоруксусного альдегида (55% концентрация в воде) в 15 мл н-бутанола при 120°C в течение 5 дней. После завершения реакции реакцию смесь добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. В конечной очистке с помощью хроматографии на силикагеле выделяли 4.17 г (70%) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , аккумулированный над молекулярными ситами):  $\delta$  [част./млн] = 7.06 (1H), 7.79 (1H), 7.92, (1H), 7.96 (1H).

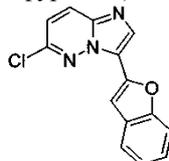
Стадия 2. Получение 3-Бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина.



478 мг (3.11 ммоль) 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина вводили в 10 мл хлороформа над аргоном и, при охлаждении льдом, добавляли 664 мг (3.73 ммоль) N-бромсукцинимид. После завершения добавления реакцию смесь взбалтывали при КТ в течение ночи. Затем реакцию смесь смешивали с водой и этилацетатом и после добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали еще три раза этилацетатом. Затем объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия. В конечном удалении растворителя в вакууме выделяли целевой продукт с количественным выходом в виде аморфного твердого вещества белого цвета, которое без дополнительной хроматографической очистки применяли в последующих реакциях.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , аккумулированный над молекулярными ситами):  $\delta$  [част./млн] = 7.12 (1H), 7.79 (1H), 7.90, (1H).

Промежуточное соединение 2. 3-(1-Бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин.

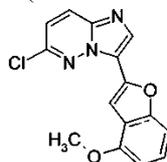


13.9 г (59.8 ммоль) 3-бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин суспендировали в 508 мл 1,4-диоксана. Добавляли 10.1 г (62.8 ммоль) 2-бензофуранилбороновой кислоты, 2.76 г (2.29 ммоль) тетраakis-(трифенилфосфино)палладий(0) и 19.0 г (179 ммоль) карбоната натрия. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч. Добавляли 400 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и высушивали над сульфатом магния. После выпаривания растворителя полученное твердое вещество дигерировали в 40 мл смеси дихлорметана и метанола (8:2), отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 5.42 г (44%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./млн] = 7.23-7.40 (2H), 7.51 (1H), 7.59-7.67 (2H), 7.77 (1H), 8.33-8.40 (2H).

ХЖМС (способ 1):  $R_t$ =1.35 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  = 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 3. 6-Хлоро-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

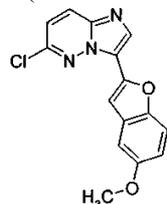


6-Хлоро-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 2 исходя из 1.68 г (7.22 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 43% твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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 (способ 1):  $R_t$ =1.31 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  = 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 4/ 6-Хлоро-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

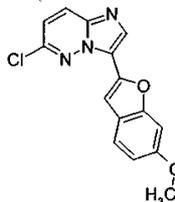


6-Хлоро-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 2 исходя из 1.74 г (7.5 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 45% твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./млн] = 3.81 (3H), 6.91-6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.50-7.60 (3H), 8.35-8.42 (2H).

ХЖМС (способ 1):  $R_t$ =1.29 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  = 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 5. 6-Хлоро-3-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

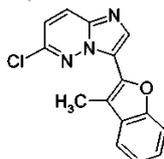


6-Хлоро-3-(6-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 2 исходя из 1.68 г (7.2 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 53% твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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 (способ 1):  $R_t$ =1.30 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  = 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6. 6-Хлоро-3-(3-метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

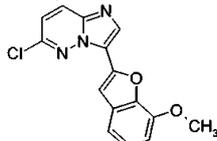


6-Хлоро-3-(3-метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 2 исходя из 174 мг (0.75 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 24% твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [част./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 (способ 1):  $R_t=1.30$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 7. 6-Хлоро-3-(7-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

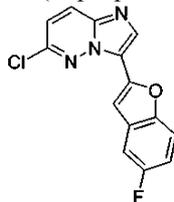


Смесь 500 мг (3.38 ммоль) 7-метокси-1-бензофурана в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли 3.2 мл (5 ммоль) 1.6 М раствора *n*-бутиллития в гексане и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли 1.37 мл (5 ммоль) хлорида трибутилолова. Реакционную смесь взбалтывали при КТ в течение ночи. Метанол добавляли осторожно и растворитель выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 1.3 г сырого продукта соответствующего 2-станнилбензофурана, который использовали без дополнительной очистки. В инертной атмосфере 506 мг (2.2 ммоль) промежуточного соединения 1, 1 г (2.3 ммоль) сырого 2-станнилбензофурана, 41 мг (0.22 ммоль) йодида меди(I) и 76 мг (0.11 ммоль) бис-(трифенилфосфин)хлорида палладия(II) в 18 мл ТГФ перемешивали в течение ночи при  $85^\circ\text{C}$  в запечатанной колбе под давлением. Растворитель выпаривали, полученное твердое вещество дигерировали в метаноле и отфильтровывали. Твердый остаток подвергали флэш-хроматографии с получением 282 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [част./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 (способ 1):  $R_t=1.29$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

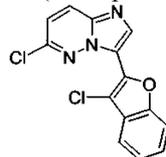
Промежуточное соединение 10. 6-Хлоро-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.



6-Хлоро-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 513 мг (2.21 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением твердого вещества.

ХЖМС (способ 2):  $R_t=1.34$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 288$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

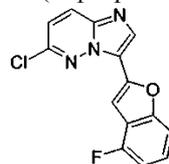
Промежуточное соединение 11. 6-Хлоро-3-(3-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.



6-Хлоро-3-(3-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 219 мг (0.94 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 62% твердого вещества.

ХЖМС (способ 2):  $R_t=1.38$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 304$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 12. 6-Хлоро-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин.

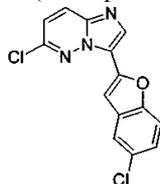


6-Хлоро-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 921 мг (3.96 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 929 мг твердого вещества, которое использовали в виде сырого продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./млн] = 7.09-7.23 (1H), 7.32-7.45 (1H), 7.55 (3H), 8.41 (2H).

ХЖМС (способ 3):  $R_t=1.42$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 288$  [M+H] $^+$ .

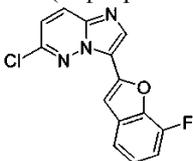
Промежуточное соединение 13. 6-Хлоро-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



6-Хлоро-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 2.34 г (10.1 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 2.73 г твердого вещества, которое использовали в виде сырого продукта.

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

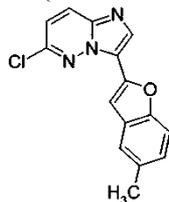
Промежуточное соединение 14. 6-Хлоро-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



6-Хлоро-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 1.0 г (4.31 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 918 мг твердого вещества, которое использовали в виде сырого продукта.

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

Промежуточное соединение 15. 6-Хлоро-3-(5-метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



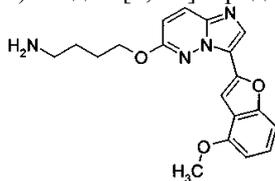
6-Хлоро-3-(5-метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали по аналогии с промежуточным соединением 7 исходя из 2.7 г (11.6 ммоль) промежуточного соединения 1 с получением 2.61 г твердого вещества, которое использовали в виде сырого продукта.

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

### Примеры

Пример 1.

4-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}бутан-1-амин



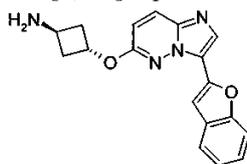
В ледяной бане 14.1 мг (0.352 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 2.7 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 36.4 мг (0.40 ммоль) 4-аминобутан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 60.0 мг (0.20 ммоль) промежуточного соединения 3, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 50 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.80$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 353$  [M+H] $^+$ .

Пример 2.

транс-3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси} циклобутанамин



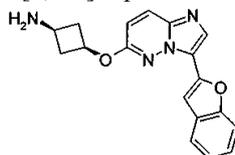
В ледяной бане 44.5 мг (1.12 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 91.6 мг (0.742 ммоль) транс-3-аминоциклобутан-1-ол (гидрохлорида соль). Взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 5 дней при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 32 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

ЖХ-МС (способ 3): R<sub>f</sub>=0.73 мин; МС (ESIpos) m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.

цис-3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси} циклобутанамин



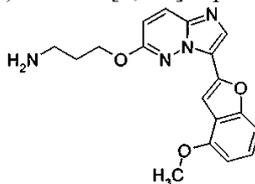
В ледяной бане 18.2 мг (0.457 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4.3 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 64.2 мг (0.519 ммоль) цис-3-аминоциклобутан-1-ол (гидрохлорида соль). Взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70 мг (0.260 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 36 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

ЖХ-МС (способ 3): R<sub>f</sub>=0.72 мин; МС (ESIpos) m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 4.

3-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси} пропан-1-амин



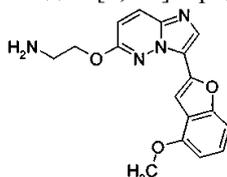
В ледяной бане 16.4 мг (0.41 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 1.6 мл безводного ТГФ. Добавляли 35.8 мг (0.467 ммоль) 3-аминопропан-1-ол медленно. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70.0 мг (0.234 ммоль) промежуточного соединения 3, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 96 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 54 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.74 мин; МС (ESIpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.

2-{{3-(4-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}этанамин



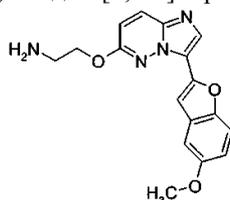
В ледяной бане 16.4 мг (0.41 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.1 мл безводного ТГФ. 29.1 мг (0.467 ммоль) 2-аминоэтан-1-ол медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70.0 мг (0.234 ммоль) промежуточного соединения 3, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 96 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 49 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.73$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 325$  [M+H] $^+$ .

Пример 6.

2-{{3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}этанамин



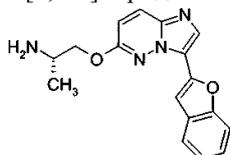
В ледяной бане 16.4 мг (0.41 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.1 мл безводного ТГФ. 29.1 мг (0.467 ммоль) 2-аминоэтан-1-ол медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70.0 мг (0.234 ммоль) промежуточного соединения 4, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при 35°C. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 14 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=1.02$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 325$  [M+H] $^+$ .

Пример 7.

(2S)-1-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}пропан-2-амин



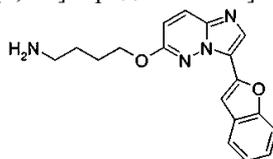
В ледяной бане 48.2 мг (1.21 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 97.4 мг (1.3 ммоль) (S)-2-аминопропан-1-ола. Взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 250 мг (0.0927 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 77 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.75$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 309$  [M+H] $^+$ .

Пример 8.

4-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}бутан-1-амин



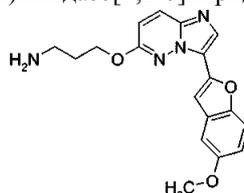
В ледяной бане 18.3 мг (0.457 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.5 мл ТГФ. Медленно добавляли 47.2 мг (0.519 ммоль) 4-аминобутан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70.0 мг (0.26 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 73 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.79$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 323$  [M+H] $^+$ .

Пример 9.

3-{{3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



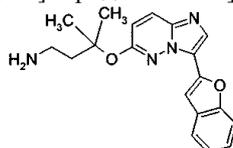
В ледяной бане 16.4 мг (0.41 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.1 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 35.8 мг (0.467 ммоль) 3-аминопропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 70.0 мг (0.234 ммоль) промежуточного соединения 4 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при 35°C. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 47 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=1.08$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 339$  [M+H] $^+$ .

Пример 10.

3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-3-метилбутан-1-амин



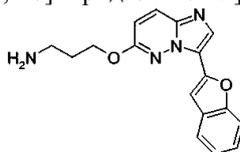
В ледяной бане 26.1 мг (0.653 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 78.1 мг (0.742 ммоль) 4-амино-2-метилбутан-2-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 100.0 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 96 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 2 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.98$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 337$  [M+H] $^+$ .

Пример 11.

3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



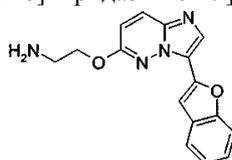
В ледяной бане 18.3 мг (0.457 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 39.8 мг (0.519 ммоль) 3-аминопропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 70.0 мг (0.26 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 54 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 12.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}этанамин



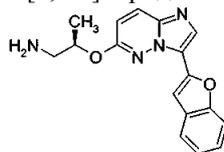
В ледяной бане 10.4 мг (0.261 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 2 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 18.5 мг (0.297 ммоль) 2-аминоэтан-1-ол. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 40.0 мг (0.148 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом/метанол (9:1). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт (90 мг) растворяли в дихлорметане, добавляли остатки метанола. Смесь экстрагировали водой, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 45 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 13.

(2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



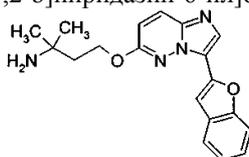
В ледяной бане 479 мг (12 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 75 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 600 мг (8 ммоль) (2R)-1-аминопропан-2-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 1.08 г (4 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в раствор полунасыщенного рассола. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 387 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 14.

4-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-2-метилбутан-2-амин



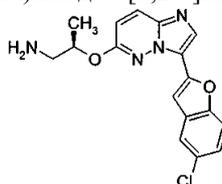
В ледяной бане 26.1 мг (0.653 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 78.1 мг (0.742 ммоль) 3-амино-3-метилбутан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100.0 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 81 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 15.

(2R)-2-{{3-(5-Хлоро-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси} пропан-1-амин



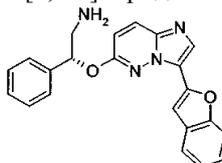
В ледяной бане 12.4 мг (0.518 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 29.2 мг (0.388 ммоль) (2R)-1-аминопропан-2-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 105.0 мг (0.259 ммоль) промежуточного соединения 13 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 43 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 16.

(2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-2-фенилэтанамин



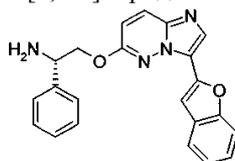
При 0-5°C 102 мг (0.74 ммоль) (1R)-2-амино-1-фенилэтанол добавляли к 30 мг (0.75 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 5 мл безводного ДМФ. После 15 мин взбалтывания на ледяной бане добавляли 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и ее взбалтывали 2 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором. Фазу рассола подщелачивали и экстрагировали два раза хлороформом. Органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 39.8 мг (30%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ [част./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).

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

Пример 17.

(1S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-фенилэтанамин



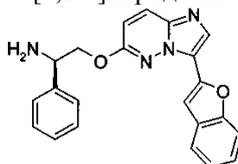
В ледяной бане 48.2 мг (1.21 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 178 мг (1.3 ммоль) (S)-2-фенилглицинол. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 250 мг (0.927 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 200 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 18.

(1R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-фенилэтанамин



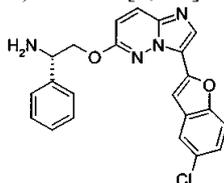
В ледяной бане 48.2 мг (1.21 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. 178 мг (1.3 ммоль) (R)-2-фенилглицинол медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 250 мг (0.927 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 192 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 19.

(1S)-2-{{3-(5-Хлоро-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-фенилэтанамин



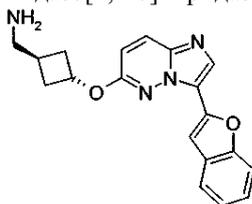
В ледяной бане 20.7 мг (0.52 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. 71 мг (0.52 ммоль) (S)-2-фенилглицинол медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 105 мг (0.259 ммоль) промежуточного соединения 13 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 41 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 20.

1-(транс-3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси} циклобутил)метанами́н



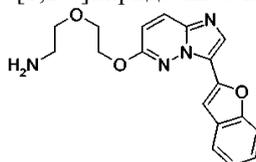
При 0-5°C 153 мг (1.11 ммоль) транс-3-(аминометил)циклобутанола гидрохлорид добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Ее экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 114 мг (61%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 21.

2-(2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}этокси)этанамин



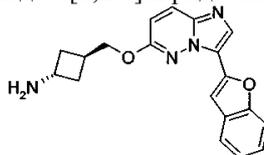
При 0-5°C 117 мг (1.11 ммоль) 2-(2-аминоэтокси)этанол добавляли к 44.5 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин. Ледяную баню удаляли и его взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония, и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 138 мг (73%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ [част./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).

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

Пример 22.

транс-3-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}метил)циклобутанамин



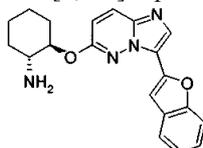
При 0-5°C 153 мг (1.11 ммоль) (транс-3-аминоциклобутил)метанола гидрохлорида добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин. Ледяную баню удаляли и его взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 77 мг (41%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 23.

(1R,2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}циклогексанамин



При 0-5°C 168.7 мг (1.11 ммоль) (1R,2R)-2-аминоциклогексанола гидрохлорида добавляли к 89 мг

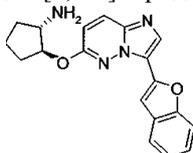
(2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 113 мг (58%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.96$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 349$  [M+H] $^+$ .

Пример 24.

(1*S*,2*S*)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}окси} циклопентанамин



При 0-5°C 204 мг (1.48 ммоль) (1*S*,2*S*)-2-аминоциклопентанола гидрохлорида добавляли к 118.6 мг (2.97 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФ. Нерастворимое вещество отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 66.7 мг (27%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.82$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 335$  [M+H] $^+$ .

Пример 25.

(1*S*,2*R*)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}окси} циклопентанаминная соль с муравьиной кислотой



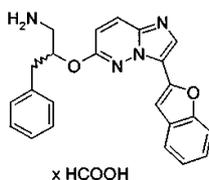
При 0-5°C 153 мг (1.11 ммоль) (1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентанола гидрохлорида добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 78 мг (37%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.84$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 335$  [M+H] $^+$ .

Пример 26.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}окси}-3-фенилпропан-1-аминная соль с муравьиной кислотой



При 0-5°C 209 мг (1.11 ммоль) 1-амино-3-фенилпропан-2-ол гидрохлорида добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония, и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 105 мг (44%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_f=0.96$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 385 [M+H]^+$ .

Пример 27.

1-({[3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси}метил)циклобутанамин



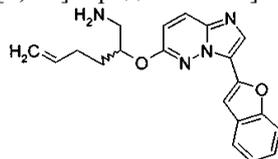
При 0-5°C 112.5 мг (1.11 ммоль) (1-аминоциклобутил)метанол добавляли к 44.5 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали 2 ч при КТ. Его взбалтывали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 53 мг (28%) продукта.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_f=0.83$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 335 [M+H]^+$ .

Пример 28.

2-({[3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси}гекс-5-ен-1-амин



Стадия 1. Некоторое количество малых кристаллов йода добавляли к 458 мг (18.85 ммоль) стружки магния в 5 мл безводного ТГФ. Раствор 2.544 г (18.85 ммоль) (бромметил)циклопропана добавляли в 5 мл безводного ТГФ. Его взбалтывали 10 мин и реакционную смесь охлаждали до КТ. Этот раствор добавляли медленно при охлаждении к 1 г (6.28 ммоль) трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата в 10 мл безводного ТГФ. Его взбалтывали 2 ч при КТ. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, слои разделяли и водную фазу экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (гексан/этилацетат градиент 1:1) с получением 363 мг (27%) продукта.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  [част./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).

Стадия 2. 2.09 мл (8.36 ммоль) раствора хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксане) медленно добавляли к 0.36 г (1.67 ммоль) трет-бутил (2-гидроксигекс-5-ен-1-ил)карбамата в 3.6 мл 1,4-диоксана. Его взбалтывали в течение ночи при КТ. Концентрировали на роторном выпарном аппарате. Твердый остаток растирали в порошок два раза с простым диэтиловым эфиром с получением 190 мг (67%) продукта в виде хлористого водорода.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

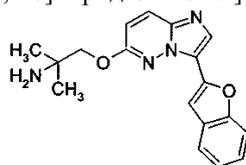
Стадия 3. При 0-5°C 168.7 мг (1.11 ммоль) 1-аминогекс-5-ен-2-ола гидрохлорида добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина. Ледяную баню удаляли и взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония, и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 92 мг (47%) продукта.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_f=0.88$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 349 [M+H]^+$ .

Пример 29.

1-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-2-метилпропан-2-амин



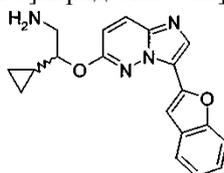
При 0-5°C 132.2 мг (1.48 ммоль) 2-амино-2-метилпропан-1-ола добавляли к 59 мг (1.48 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и взбалтывали 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Добавляли 20 мл этилацетат и слои разделяли. Твердое вещество в водную фазу отфильтровывали, промывали два раза водой и два раза гексаном. Твердое вещество высушивали в вакууме при 40°C с получением 133 мг (56%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 30.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-2-циклопропилэтанамина



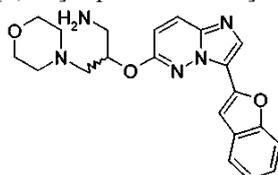
При 0-5°C 150 мг (1.48 ммоль) 2-амино-1-циклопропилэтанола добавляли к 59.3 мг (1.48 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и взбалтывали 2 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ с получением 89 мг (36%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 31.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-3-(морфолин-4-ил)пропан-1-амин



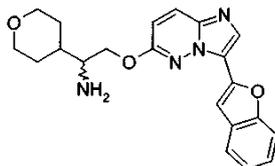
При 0-5°C 278.4 мг (1.11 ммоль) 1-амино-3-(морфолин-4-ил)пропан-2-ол ethanedioate (1:1) добавляли к 144.6 мг (3.62 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин добавляли. Ледяную баню удаляли и взбалтывали 2 ч при КТ. 26.7 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) добавляли. Взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ с получением 145 мг (66%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 32.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанамин



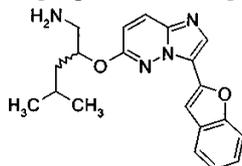
При 0-5°C 107 мг (0.74 ммоль) 2-амино-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанола добавляли к 29.7 мг (0.74 ммоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле, промывали гексаном) в 5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали 2 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Добавляли этилацетат, слои разделяли. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 85 мг (61%) продукта.

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

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.82 мин; МС (ESIpos) m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 33.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-4-метилпентан-1-амин



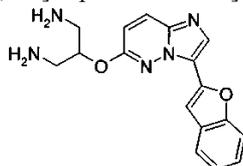
При 0-5°C 173.8 мг (1.48 ммоль) 1-амино-4-метилпентан-2-ола добавляли к 59.3 мг (1.48 ммоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле) в 10 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 200 мг (0.74 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и взбалтывали 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 135 мг (52%) продукта.

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

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=1.01 мин; МС (ESIpos) m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 34.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1,3-диамин



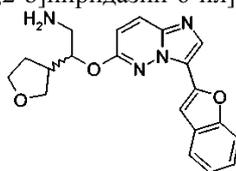
При 0-5°C 100 мг (1.11 ммоль) 1,3-диаминопропан-2-ола добавляли к 44.5 мг (1.11 ммоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток обрабатывали посредством ДМФ, и нерастворимый продукт отфильтровывали с получением 18.5 мг (10%) продукта после высушивания в вакууме. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить дополнительные 35 мг (17%) продукта в виде соли с муравьиной кислотой.

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

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.53 мин; МС (ESIpos) m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-2-(тетрагидрофуран-3-ил)этанамин



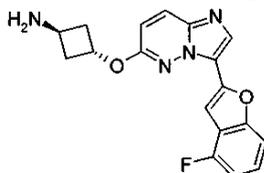
При 0-5°C 186.5 мг (1.11 ммоль) 2-амино-1-(тетрагидрофуран-3-ил)этанол гидрохлорида добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 60 мг (30%) продукта в виде смеси диастереомеров.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 36.

транс-3-{{3-(4-Фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}циклобутанамин



Стадия 1. В ледяной бане 17.4 мг (0.434 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 81.3 мг (0.434 ммоль) трет-бутил (транс-3-гидроксициклобутил)карбамата. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин 73.5 мг (0.217 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в полунасыщенный рассол. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на стадии 2.

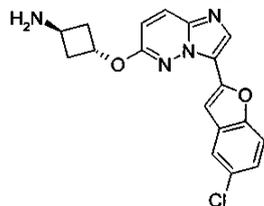
Стадия 2. К 95 мг сырого продукта из стадии 1 в 4 мл дихлорметан добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. Добавляли 2 мл водного аммиака (30 об.% аммиак в воде). Добавляли воду и смесь экстрагировали смесью из дихлорметана и метанола (95:5 об.%). Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 28 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 37.

транс-3-{{3-(5-Хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}циклобутанамин



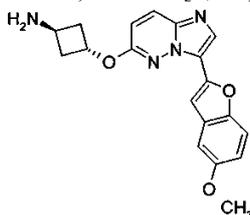
В ледяной бане 33.5 мг (0.838 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 2 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 69.1 мг (0.559 ммоль) транс-3-аминоциклобутанол гидрохлорида в 2 мл 1:1 смеси безводного ДМФ и безводного ТГФ. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100 мг (0.279 ммоль) 6-хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 44 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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) (метиленовые группы на части циклобутила являются невидимыми, вероятно скрыты под ДМСО-пиком).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.83$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 355$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 38.

транс-3-{[3-(5-Метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси} циклобутанамин



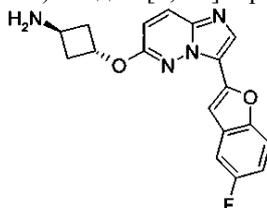
В ледяной бане 25.4 мг (0.635 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 2 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 52.9 мг (0.43 ммоль) транс-3-аминоциклобутанол гидрохлорида в 2 мл 1:1 смеси безводного ДМФ и безводного ТГФ. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100 мг (0.287 ммоль) 6-хлор-3-(5-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и свежеприготовленную смесь 9 мг (0.225 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) и 18 мг (0.146 ммоль) транс-3-аминоциклобутаноли гидрохлорида в 1 мл 1:1 смеси из безводного ДМФ и безводного ТГФ добавляли к реакционной смеси. Перемешивание при 40°C продолжали в течение 18 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 54 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.76$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 351$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 39.

транс-3-{[3-(5-Фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси} циклобутанамин



Стадия 1. В ледяной бане 11.5 мг (0.288 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. 53.9 мг (0.288 ммоль) трет-бутил (транс-3-гидроксициклобутил)карбамат медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 69 мг (0.144 ммоль) 6-хлор-3-(5-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C.

Реакционную смесь осторожно выливали в полунасыщенный рассол. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки в стадии 2.

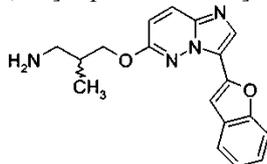
Стадия 2. К 63 мг сырого продукта из стадии 1 в 4 мл дихлорметана добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. Добавляли 2 мл водного аммиака (30 об.% аммиак в воде). Добавляли воду и смесь экстрагировали смесью из дихлорметана и метанола (95:5 об.%). Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 18 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.74$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 339$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 40.

3-{[3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси}-2-метилпропан-1-амин



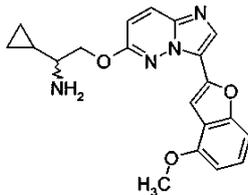
В ледяной бане 44.5 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 8 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 99.2 мг (1.11 ммоль) 3-амино-2-метил-пропан-1-ол. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 150 мг (0.556 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 147 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 41.

1-Циклопропил-2--{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}этанамин



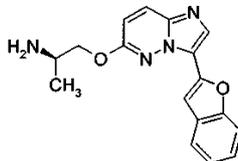
В ледяной бане 32 мг (0.8 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 73.5 мг (0.534 ммоль) 2-амино-2-циклопропилэтанол гидрохлорида и 1 мл безводного ДМФ. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 80 мг (0.267 ммоль) 6-хлор-3-(4-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 52 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 42.

(2R)-1-1-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}пропан-2-амин



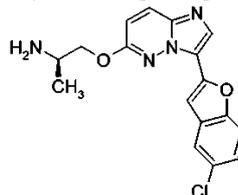
В ледяной бане 57.8 мг (1.44 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 6 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 117 мг (1.56 ммоль) (R)-2-аминопропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 300 мг (1.11 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Осадок отфильтровывали и подвергали флэш-хроматографии с получением 23 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 43.

(2R)-1-1-{{3-(5-Хлоро-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}пропан-2-амин



В ледяной бане 21 мг (0.526 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 3.5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 39.5 мг (0.526 ммоль) (R)-2-аминопропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 94.1 мг (0.263 ммоль) 6-хлор-3-(5-хлор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 16ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в

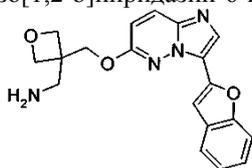
воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 72 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.91$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 343$  [M+H] $^+$ .

Пример 44.

1-[3-({[3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}метил)оксетан-3-ил]метанамин



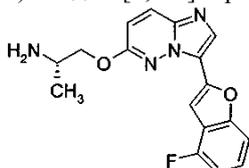
В ледяной бане 23.7 мг (0.593 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4.8 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 69.5 мг (0.593 ммоль) [3-(аминометил)оксетан-3-ил]метанола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 80 мг (0.297 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 64 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.76$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 351$  [M+H] $^+$ .

Пример 45.

(2S)-1-({[3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}пропан-2-амин



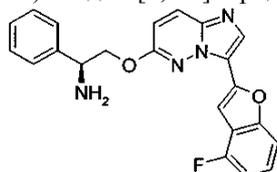
В ледяной бане 21.2 мг (0.532 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 39.9 мг (0.532 ммоль) (S)-2-аминопропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 23 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 41 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.85$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 327$  [M+H] $^+$ .

Пример 46.

(1S)-2-({[3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}-1-фенилэтанамин



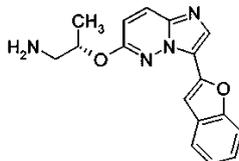
В ледяной бане 21.2 мг (0.532 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 73 мг (0.532 ммоль) (S)-2-фенилглицинола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(4-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 23 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 41 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.95$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 389$   $[M+H]^+$ .

Пример 47.

(2S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



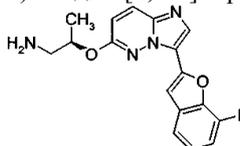
В ледяной бане 3.91 г (97.9 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 616 мл безводного ТГФ. Добавляли 5 г (65.2 ммоль) (S)-1-аминопропан-2-ол медленно. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 8.78 г (32.6 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в 500 мл полунасыщенного рассола. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт дигерировали с метил-трет-бутиловым эфиром с получением 5.5 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.76$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 309$   $[M+H]^+$ .

Пример 48.

(2R)-2-{{3-(7-Фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



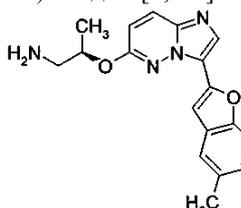
В ледяной бане 21.3 мг (0.532 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 39.9 мг (0.532 ммоль) (R)-1-аминопропан-2-ола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 90 мг (0.266 ммоль) 6-хлор-3-(7-фтор-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 58 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.83$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 327$   $[M+H]^+$ .

Пример 49.

(2R)-2-{{3-(5-Метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}пропан-1-амин



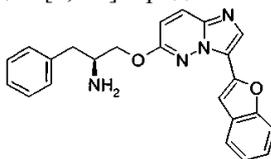
В ледяной бане 20.6 мг (0.515 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. 38.7 мг (0.515 ммоль) (R)-1-аминопропан-2-ол медленно добавляли. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100.0 мг (0.257 ммоль) 6-хлоро-3-(5-метил-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 46 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_t=0.84$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 323$   $[M+H]^+$ .

Пример 50.

(2S)-1-([3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси)-3-фенилпропан-2-амин



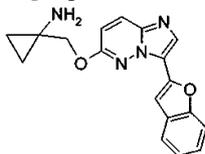
В ледяной бане 29.7 мг (0.742 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 112 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 60.0 мг (0.20 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 117 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 51.

1-([3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси)метилциклопропанамин



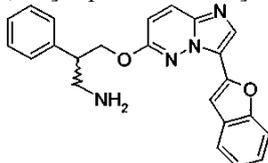
В ледяной бане 20.4 мг (0.512 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 4 мл безводного ТГФ. Медленно добавляли 44.6 мг (0.512 ммоль) (1-аминоциклопропил)метанола, растворенного в смеси из 2 мл безводного ТГФ и 2 мл безводного ДМФ. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100 мг (0.371 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. 20 мг (0.23 ммоль) (1-аминоциклопропил)метанола, растворенного в 1 мл безводного ТГФ, обрабатывали посредством 9.2 мг (0.23 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C в течение 15 мин. Полученную смесь затем добавляли в реакционную колбу и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 14 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 52.

3-([3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси)-2-фенилпропан-1-амин



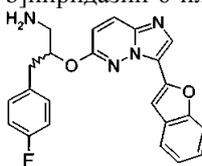
В ледяной бане 89 мг (2.23 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в смеси из 4 мл безводного ТГФ и 4 мл безводного ДМФ. Медленно добавляли 209 мг (1.11 ммоль) 3-амино-2-фенилпропан-1-ола гидрохлорида. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли 150 мг (0.556 ммоль) 3-(1-бензофур-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 149 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

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

Пример 53.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин



Стадия 1. Некоторое количество малых кристаллов йода добавляли к 1.145 г (47.1 ммоль) стружки магния в 25 мл безводного диэтилового эфира. Раствор 8.906 г (47.1 ммоль) 1-(бромметил)-4-фторбензола добавляли в 20 мл безводного диэтилового эфира. Смесь взбалтывали 1 ч в колбе с обратным холодильником и реакционную смесь охлаждали до КТ. Этот раствор медленно добавляли при охлаждении ледяной баней к 2.5 г (15.7 ммоль) трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата в 25 мл безводного ТГФ. Смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, слои разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали два раза водой, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (гексан/этилацетат градиент 1:1) с получением 1.72 г (41%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  [част./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).

Стадия 2. 1.62 мл (6.50 ммоль) раствора хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксан) медленно добавляли к 0.35 г (1.30 ммоль) трет-бутил [3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил]карбамата в 2.8 мл 1,4-диоксана. Смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Концентрировали на роторном выпарном аппарате. Твердый остаток растирали в порошок два раза с диэтиловым эфиром и три раз с толуолом. Твердое вещество высушивали при 45°C под вакуумом с получением 240 мг (90%) продукта в виде хлористого водорода.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./млн] = 2.51-2.34 (4H), 3.78-3.90 (1H), 7.03-7.13 (2H), 7.19-7.28 (2H), 7.95 (3H).

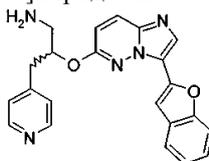
Стадия 3. При 0-5°C 240 мг (1.17 ммоль) 1-амино-3-(4-фторфенил)пропан-2-ола гидрохлорида добавляли к 93.3 мг (2.33 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 7.5 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 157.4 мг (0.58 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ с получением 18 мг (8%) продукта.

$^1\text{H-NMR}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=1.27$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 403$  [M+H] $^+$ .

Пример 54.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}окси}-3-(пиридин-4-ил)пропан-1-амин



При 0-5°C 269.5 мг (1.11 ммоль) 1-амино-3-(пиридин-4-ил)пропан-2-ола этандиоата (1:1) (растворяли в 4 мл безводного ДМФ и высушивали 96 ч над 0.3 нм молекулярным ситом) добавляли к 133.5 мг (3.34 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 4 мл безводного ДМФ. Через 5 мин перемешивания на ледяной бане добавляли 150 мг (0.56 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали два раза рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ, чтобы получить 26 мг (12%) продукта.

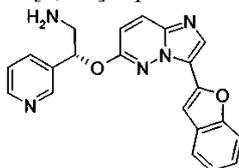
$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./млн] = 2.93-3.10 (2H), 3.11-3.26 (2H), 5.47-5.59 (1H), 6.96 (1H), 7.26-7.39 (4H), 7.52 (1H), 7.60-7.72 (2H), 8.10-8.18 (2H), 8.38 (2H).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_t=0.63$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 386$  [M+H] $^+$ .

Пример 55.

Способ А.

(2R)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил]окси}-2-(пиридин-3-ил)этанамин



При 0-5°C 157 мг (0.74 ммоль) (1R)-2-амино-1-(пиридин-3-ил)этанол дигидрохлорид добавляли к 89 мг (2.23 ммоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле) в 5 мл безводного ДМФ. После 15 мин взбалтывания на ледяной бане добавляли 100 мг (0.37 ммоль) 3-(1-бензофуран-2-ил)-6-хлоримидазо-[1,2-в]пиридазина. Ледяную баню удаляли и смесь взбалтывали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в полунасыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали четыре раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Осадок очищали посредством ВЭЖХ. Раствор после ВЭЖХ доводили до щелочного значения pH и концентрировали. Остаток растворяли в хлороформе, промывали два раза водой, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 95 мг (68%) продукта.

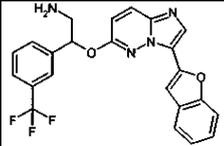
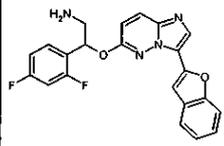
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./млн] = 3.04-3.08 (1H), 3.12-3.17 (1H), 6.01-6.05 (1H), 7.18 (1H), 7.25 (1H), 7.34 (2H), 7.40-7.43 (1H), 7.62-7.65 (1H), 7.76-7.79 (1H), 7.95-7.98 (1H), 8.12 (1H), 8.21 (1H), 8.47-8.50 (1H), 8.83 (1H).

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.74 мин; МС (ESIpos) m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Примеры в табл. 1 получали по аналогии со способом А.

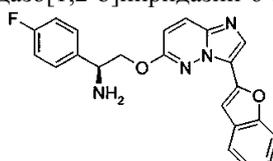
Таблица 1

Пример	Структура	Название	<sup>1</sup> H-ЯМР	ХЖМС Rt [мин]; (ESIpos) m/z [M+H] <sup>+</sup> ; ХЖМС Способ	Выход [%]
56		2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил]окси}-2-(4-фтор-фенил)этанамин	<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 мин; 389; Способ 2	39
57		2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил]окси}-2-(пиридин-2-ил)этанамин	<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 (1H), 8.22 (1H), 8.69-8.74 (1H)	0.80 мин; 372; Способ 2	41
58		2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил]окси}-2-(3-изо-пропокси-фенил)этанамин	<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 мин; 429; Способ 2	49
59		2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил]окси}-2-(пиридин-3-ил)этанамин	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ [част. на млн.] = 3.21-3.40 (2H), 6.08	1.0 мин; 439; Способ 2	58

		пиридазин-6-ил]окси}-2-[3-(три-фторметил)-фенил]-этанамин	(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)		
60		2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)-имидазо[1,2-б]-пиридазин-6-ил]окси}-2-(2,4-ди-фтор-фенил)-этанамин	<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), 7.63-7.67 (1H), 7.97 (1H), 8.13 (1H)	0.95 мин; 407; Способ 2	62

Пример 61.

(1S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}-1-(4-фторфенил)этанамин



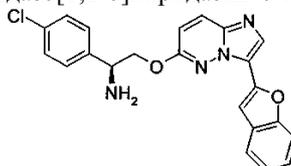
В ледяной бане 45 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл тетрагидрофурана. Медленно добавляли 142 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-амино-2-(4-фторфенил)этанола гидрохлорида. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 100 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 120 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 96 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.92 мин; МС (ESIpos) m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 62.

(1S)-2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}-1-(4-хлорфенил)этанамин



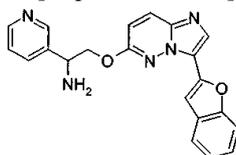
В ледяной бане 45 мг (1.11 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 5 мл тетрагидрофурана. Медленно добавляли 154 мг (0.742 ммоль) (2S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)этанола гидрохлорида. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 100 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 120 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 65 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част./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).

ЖХ-МС (способ 2): R<sub>f</sub>=0.96 мин; МС (ESIpos) m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 63.

2-{{3-(1-Бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]окси}-1-(пиридин-3-ил)этанамин



В ледяной бане 119 мг (2.97 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 20 мл тетрагидрофурана. Медленно добавляли 410 мг (2.97 ммоль) 2-амино-3-пиридинилэтанола. После полного добавления взбалтывание при 0°C продолжали в течение 15 мин. 400 мг (1.48 ммоль) промежуточного соединения 2 добавляли, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Смесь

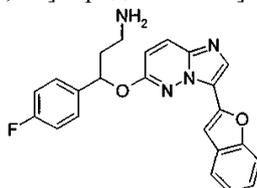
экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 356 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 3):  $R_f=0.74$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 372$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 64.

2- $\{[3-(1\text{-Бензофуран-2-ил)имидазо}[1,2-b]\text{пиридазин-6-ил}]\text{окси}\}$ -1-(пиридин-3-ил)этанамин



В ледяной бане 18 мг (0.741 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) распределяли в 11 мл тетрагидрофурана. Медленно добавляли 94 мг (0.556 ммоль) 3-амино-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола. После полного добавления взбалтывание при  $0^\circ\text{C}$  продолжали в течение 15 мин. Добавляли 100 мг (0.371 ммоль) промежуточного соединения 2, ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при  $40^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь осторожно выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить 27 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част./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).

ЖХ-МС (способ 2):  $R_f=1.0$  мин; МС (ESIpos)  $m/z = 403$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Кроме того, соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением могут быть превращены в любую соль, как описано в данном изобретении, любым способом, известным специалисту в данной области техники. Подобным образом, любая соль соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением может быть превращена в свободное соединение любым способом, известным специалисту в данной области техники.

Фармацевтические композиции соединений согласно изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько соединений согласно настоящему изобретению. Эти композиции могут быть использованы для достижения желаемого фармакологического эффекта путем введения пациенту, который нуждается в этом. Пациент для целей настоящего изобретения является млекопитающим, включая человека, который нуждается в лечении конкретного состояния или болезни. Поэтому настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые в соответствии с настоящим изобретением содержат фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения или его соли настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемый носитель предпочтительно представляет собой носитель, который является относительно нетоксичным и безвредным для пациента при концентрациях, согласующихся с эффективной активностью действующего вещества таким образом, что любые побочные эффекты, приписываемые носителю, не приводят к ослаблению благоприятных эффектов действующего вещества. Фармацевтически эффективное количество соединения предпочтительно представляет собой такое количество, которое обеспечивает результат или оказывает влияние на конкретное состояние, поддающееся лечению. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными из уровня техники, используя любые эффективные общепринятые дозированные лекарственные формы, включая препараты с немедленным, медленным и замедленным высвобождением, перорально, парентерально, местно, назально, офтальмически, оптически, подъязычно, ректально, вагинально и т.п.

Для перорального введения соединения могут быть приготовлены в виде твердых или жидких препаратов, таких как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, лепешки, расплавы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, и могут быть приготовлены в соответствии с методами, хорошо известными из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций. Твердые дозированные лекарственные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть обычного типа, имеющую оболочку из твердого или мягкого желатина, содержащую, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть таблетированы со стандартными основами для таблеток, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал в комбинации со связующими веществами, такими как аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, дезинтегрирующими агентами, предназначенными для облегчения распада и рас-

творения таблеток после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал, и гуаровая камедь, трагакантовая камедь, аравийская камедь, смазывающими веществами, предназначенными для улучшения текучести гранулята таблеток и для предотвращения прилипания материала таблеток к поверхности таблетующих головок и пуансонов, например тальк, стеариновая кислота, или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, красящими веществами и ароматизаторами, такими как мята перечная, винтергреновое масло, или вишневым ароматизатор, предназначенными для усиления эстетических качеств таблеток и придания им большей приемлемости для пациента. Пригодные наполнители для применения в пероральных жидких дозированных формах включают дифосфат кальция и разбавители, такие как вода и спирты, например этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, или с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего агента или эмульгирующего агента. Другие различные вещества могут присутствовать в виде покрытий или другим образом модифицировать физическую форму дозированной единицы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты с помощью шеллака, сахара или обоих веществ.

Диспергируемые порошки и гранулы пригодны для приготовления водной суспензии. Они обеспечивают действующее вещество в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Пригодные диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представляют собой уже указанные выше агенты. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, такие как подсластители, ароматизаторы и красители, описанные выше.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением также могут быть представлены в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как жидкий парафин, или смесь растительных масел. Пригодные эмульгирующие агенты могут представлять собой (1) встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, (2) встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевые бобы и лецитин, (3) сложные эфиры или неполные сложные эфиры, имеющие происхождение из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, (4) продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например сорбитанмоноолеат полиоксизтил. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизирующие агенты.

Маслянистые суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования действующего вещества в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Маслянистые суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например этил или н-пропил, п-гидроксibenзоат; один или несколько красителей; один или несколько ароматизирующих агентов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, такими как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать смягчающее средство и консервант, такой как метилпарабен и пропилпарабен, и ароматизаторы и красители.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно вводить парентерально, т.е. подкожно, внутривенно, внутриглазно, внутрисуставно, внутримышечно или внутривнутрибрюшинно, в виде инъекционных дозировок соединения предпочтительно в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, солевой раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропанол, или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, глицерин кетали, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этилен гликоль) 400, масло, кислота жирного ряда, сложный эфир кислоты жирного ряда, или глицерид кислоты жирного ряда, или глицерид ацетиловой кислоты жирного ряда, с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующий агент, такой как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующий агент и другие фармацевтические адьюванты.

Примерами масел, которые могут использоваться в парентеральных препаратах в соответствии с настоящим изобретением, являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелиновое масло и минеральное масло. Пригодными кислотами жирного ряда являются олеиновая кислота, стеариновая кислота, изостеариновая кислота и миристиновая кислота. Пригодными сложными эфирами жирных кислот являются, например, этилолеат и изопропилмирикат. К пригодному мылу относятся соли щелочных металлов, аммония и триэтаноламина и жирных кислот, и пригодные детергенты включают катионные детергенты, например галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния, и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например, алкил-, арил-, и олефинсульфонаты, алкил, олефин, простой эфир, и сульфаты моноглицеридов, и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например жирные аминоксиды, алканамиды кислот жирного ря-

да, и поли(оксиэтилен-оксипропилены) или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и амфотерные детергенты, например алкил-бета-аминопропионаты, и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции в соответствии с настоящим изобретением типично будут содержать приблизительно от 0,5 до приблизительно 25 вес.% действующего вещества в растворе. Также преимущественно могут применяться консерванты и буферы. Для того чтобы минимизировать или устранить раздражение в месте инъекции, такие композиции могут содержать неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) предпочтительно приблизительно от 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таком составе предпочтительно составляет приблизительно от 5 до приблизительно 15 вес.%. Поверхностно-активное вещество может представлять собой один компонент, имеющий вышеуказанный ГЛБ, или может представлять собой смесь двух или более компонентов, имеющих желаемый ГЛБ.

Примерами поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных препаратах, является класс сложных эфиров полиэтилен сорбитана и кислот жирного ряда, например сорбитанмоноолеат, и высокомолекулярные продукты присоединения этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные путем конденсации пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде стерильных водных суспензий для инъекций. Такие суспензии могут быть приготовлены в соответствии с известными способами с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, таких как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, которые могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, такой как лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с кислотой жирного ряда, например полиоксиэтилена стеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например гептадека-этиленоксицетанол, продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, имеющим происхождение из кислоты жирного ряда и гексита, такой как полиоксиэтилена сорбитан моноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, имеющим происхождение из кислоты жирного ряда и ангидрида гексита, например полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат.

Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Разбавители и растворители, которые могут применяться, представляют собой, например, воду, раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и изотонические растворы глюкозы. Дополнительно в качестве растворителей или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. К тому же, в препаратах для инъекций могут использоваться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиция согласно изобретению также может вводиться в виде суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Такие материалы представляют собой, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Другим препаратом, применяемым в способах в соответствии с настоящим изобретением, являются трансдермальные системы доставки ("пластыри").

Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывного или прерывистого введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении в контролируемых количествах. Конструкция и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны из уровня техники (см., например, патент США № 5023252, выданный 11 июня 1991 г., включенный в настоящее описание в качестве ссылки). Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки "по требованию" фармацевтических агентов.

Препараты с контролируемым высвобождением для парентерального введения включают липосомальные, полимерные микросферные и полимерные гелевые препараты, которые известны в данной области техники.

Может быть желательным или необходимым вводить фармацевтическую композицию пациенту с помощью механического устройства доставки. Конструкция и использование механических устройств доставки для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. Прямые методики для введения лекарственного средства, например, в головной мозг, как правило, включают установку катетера для доставки лекарственного средства в систему желудочков пациента для обхода гематоэнцефалического барьера. Одна из таких имплантируемых систем доставки, используемая для транспорта средств в специфические анатомические участки организма, описана в патенте США № 5011472, выданном 30 апреля 1991 г.

Композиции, предлагаемые в изобретении, также могут содержать другие стандартные фармацевтически приемлемые ингредиенты, обычно обозначаемые как носители или разбавители, если это необходимо или желательно. Можно использовать общепринятые процедуры для приготовления таких композиций в соответствующих дозированных формах. Такие ингредиенты и процедуры включают те, которые описаны в нижеследующих ссылках, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки: 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 и Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические ингредиенты, которые могут использоваться в качестве подходящих для приготовления композиций для предназначенного для них пути введения, включают следующее:

подкислители (примеры включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие агенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, порошкообразную целлюлозу и активированный уголь);

газы, используемые для распыления аэрозолей (примеры включают, но не ограничиваются ими, углекислый газ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$  и  $\text{CClF}_3$ );

агенты, вытесняющие воздух (примеры включают, но не ограничиваются ими, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

противомикробные консерванты (примеры включают, но не ограничиваются ими, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, цетилпиридиний хлорид, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, фенилртутный нитрат и тимеросал);

антиоксиданты (примеры включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, фосфорноватистую кислоту, моноиоглицерин, пропил галлат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связующие вещества (примеры включают, но не ограничиваются ими, блок-полимеры, природный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры стирола и бутадиена);

буферные вещества (примеры включают, но не ограничиваются ими, метафосфат калия, фосфат дикалия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия);

вещества-носители (примеры включают, но не ограничиваются ими, сироп гуммиарабика, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневым сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, кунжутное масло, бактериостатический хлорид натрия для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатообразующие агенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, эдетат динатрия и этилендиаминтетрауксусную кислоту);

красители (примеры включают, но не ограничиваются ими, FD&C красный № 3, FD&C красный № 20, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, D&C зеленый № 5, D&C оранжевый № 5, D&C красный № 8, жженый сахар и оксид железа красный);

осветляющие вещества (примеры включают, но не ограничиваются ими, бентонит);

эмульгирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются ими, аравийскую камедь, цетомакроголь, цетиловый спирт, глицерил моностеарат, лецитин, сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен 50 моностеарат);

инкапсулирующие агенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, желатин и ацетатфталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, но не ограничиваются ими, анисовое масло, коричное масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты перечной и ванилин);

гигроскопические вещества (примеры включают, но не ограничиваются ими, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, но не ограничиваются ими, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло и растительное масло);

мазевые основы (примеры включают, но не ограничиваются ими, ланолин, гидрофильную мазь, полиэтиленгликолевую мазь, вазелиновое масло, гидрофильное вазелиновое масло, белую мазь, желтую

мазь и мазь на основе розовой воды);

усилители проникновения (трансдермальная доставка) (примеры включают, но не ограничиваются ими, моногидрокси или полигидрокси спирты, одноатомные или многоатомные спирты, насыщенные или ненасыщенные спирты жирного ряда, насыщенные или ненасыщенные жирные сложные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, производные фосфатидила, цефалин, терпены, амиды, простые эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, но не ограничиваются ими, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, но не ограничиваются ими, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропанол, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для промывания);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются ими, цетиловый спирт, воск цетиловых сложных эфиров, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основы для суппозиторий (примеры включают, но не ограничиваются ими, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

поверхностно-активные вещества (примеры включают, но не ограничиваются ими, хлорид бензалкония, ноноксинол 10, октоксинол 9, полисорбат 80, натрий лаурил сульфат и сорбитан монопальмитат);

суспандирующие агенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, агар, бентонит, карбомеры, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, каолин, метилцеллюлоза, трагакант и вигум);

подсластители (примеры включают, но не ограничиваются ими, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, сахарин натрия, сорбит и сахарозу);

антиадгезивы для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния и тальк);

связующие вещества для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и прежелатинизированный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, но не ограничиваются ими, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

агенты для покрытия таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, жидкую глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы и шеллак);

наполнители для прямого прессования таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, двухосновный фосфат кальция);

разрыхлители для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, альгиновую кислоту, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин кальция, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмал гликолят и крахмал);

скользящие вещества для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, коллоидный кремнезем, кукурузный крахмал и тальк);

смазывающие вещества для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

светонепроницаемые вещества для таблеток/капсул (примеры включают, но не ограничиваются ими, диоксид титана);

полирующие вещества для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются ими, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются ими, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

вещества, регулирующие тоничность (примеры включают, но не ограничиваются ими, декстрозу и хлорид натрия);

вещества, повышающие вязкость (примеры включают, но не ограничиваются ими, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант);

смачивающие агенты (примеры включают, но не ограничиваются ими, гептадекаэтиленоксицетанол, лецитины, сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат и полиоксиэтилена стеарат).

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть проиллюстрированы следующим образом.

Стерильный внутривенный раствор.

Раствор 5 мг/мл целевого соединения в соответствии с настоящим изобретением может быть приготовлен с применением стерильной воды для инъекций, при необходимости регулировали значение pH. Раствор разбавляют для введения до 1-2 мг/мл со стерильной 5% декстрозой и вводят как внутривенную

инфузию в течение примерно 60 мин.

Лиофилизированный порошок для внутривенного введения.

Стерильный препарат может быть приготовлен с использованием (I) 100-1000 мг целевого соединения в соответствии с настоящим изобретением в виде лиофилизированного порошка, (II) 32-327 мг/мл цитрата натрия и (III) 300-3000 мг декстрана 40. Состав восстанавливали с помощью стерильного солевого раствора для инъекций или 5% декстрозы до концентрации 10-20 мг/мл, который в дальнейшем разводили с помощью солевого раствора или 5% декстрозы до 0,2-0,4 мг/мл и вводили либо в виде внутривенного болюса, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15-60 мин.

Внутримышечная суспензия.

Может быть приготовлен следующий раствор или суспензия для внутримышечной инъекции:

50 мг/мл целевого нерастворимого в воде соединения согласно настоящему изобретению;

5 мг/мл натрий-карбоксиметилцеллюлозы;

4 мг/мл TWEEN 80;

9 мг/мл хлорида натрия;

9 мг/мл бензилового спирта.

Капсулы с твердой оболочкой.

Большое количество капсул приготавливают путем заполнения стандартных, состоящих из двух частей твердых галантиновых капсул, каждой с помощью 100 мг порошкообразного действующего вещества, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы.

Приготавливали смесь действующего вещества в легко усваиваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, и впрыскивали с помощью поршневого насоса прямого вытеснения в расплавленный желатин с образованием капсул, содержащих 100 мг действующего вещества. Капсулы промывали и высушивали. Действующее вещество может быть растворено в смеси из полиэтиленгликоля, глицерина и сорбита для приготовления смешиваемой с водой лекарственной смеси.

Таблетки.

Большое количество таблеток приготавливают с помощью стандартных процедур таким образом, что дозированная единица представляет собой 100 мг действующего вещества, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Можно применять соответствующие водные и неводные покрытия для повышения вкусовых качеств, улучшения четкости и стабильности или замедленной абсорбции.

Таблетки/Капсулы с немедленным высвобождением.

Они представляют собой твердые пероральные дозированные формы, приготовленные с помощью стандартных и новых способов. Эти единицы принимают перорально без воды для немедленного растворения и доставки лекарственного средства. Действующее вещество - компонент смешивают в жидкости, содержащей ингредиент, такой как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости затвердевают в твердые таблетки или капли путем лиофилизации и технологий твердофазной экстракции. Лекарственные соединения могут быть спрессованы с вязкоэластичными и термоэластичными сахарами и полимерами или шипучими компонентами для получения пористых матриц, предназначенных для немедленного высвобождения, без необходимости использования воды.

Комбинационная терапия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, при этом комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также относится к таким комбинациям. Например, соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать с известными антигиперпролиферативными или другими индикаторными средствами и т.п., а также с добавками и их комбинациями. Другие индикаторные средства включают, но не ограничиваются ими, антиангиогенные средства, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, анти-метаболиты, ДНК-интеркалирующие антибиотики, ингибиторы фактора роста, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы ферментов, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологического ответа или антигормоны.

В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим

одно или несколько первых действующих веществ, выбранных из соединения общей формулы (I), как определено выше; и

одно или несколько вторых действующих веществ, выбранных из химиотерапевтических противораковых средств.

Понятие "химиотерапевтические противораковые средства" включает, но не ограничивается, следующее:

131I-chTNT, арабеликс, абиратерон, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретаин, аминоклутетимид, амрубицин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, базиликсимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), белотекан, бенда-

мустин, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бизантрен, блеомицин, бортезомиб, бузерелин, бусульфам, кабазитаксел, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекосиб, целмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кризантаспаз, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепозитин альфа, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, денозумаб, деслорелин, диброспидий хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, экулизумаб, эдрекломаб, эллиптиний ацетат, элтромбопаг, эндо-статин, эноцитабин, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, филграстим, флударабин, флуороурацил, флутамид, форместан, фотемустин, фульвестрант, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глутоксим, гозерелин, гистамина дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, I-125 зерна, ибандроновая кислота, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфам, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, ипилимумаб, ирино-текан, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, леналидомид, ленограстим, лентинат, летрозол, лейпрорелин, левамизол, лизурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метил аминоклевулинат, метилтестостерон, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, недаплатин, nélарабин, нилотиниб, нилутамид, нимотузумаб, нимустин, нитрактрин, офатумумаб, онепразол, опрелвекин, оксалиплатин, p53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, палладий-103 зерно, памидроновая кислота, панитумумаб, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси-ПЭГ-эпоэтин бета), пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфосфамид, пицибанил, пирарубицин, плериксафор, пликамицин, полиглузам, полиэстрадиол фосфат, полисахарид-К, порфимер натрия, прлптрексат, преднимустин, прокарбазин, квиноголид, раоксифен, ралтитрексед, ранимустин, разоксан, регорафениб, ризедроновая кислота, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тазонермин, тецелейкин, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темпорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомин, тиотепа, тимальфазин, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфам, третиноин, трилостан, трипторелин, трфосфамид, триптофан, убенимекс, вальрубицин, вандетаниб, вапреодит, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин, винфлуинин, винорелбин, вориностат, ворозол, иттрий-90 стеклянные микрошарики, циностатин, циностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин или их комбинация.

Дополнительным фармацевтическим средством может быть афинитор, альдеслейкин, алендроновая кислота, альфаферон, алитретиноин, аллопуринол, алоприм, алокси, альтретамиин, аминоклеветимид, амифостин, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабин, триоксид мышьяка, аромазин, 5-азацитидин, азатиоприн, ВАУ 80-6946, БЦЖ или тисе БЦЖ, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрий фосфат, бексаротен, блеомицин сульфат, броксуридин, бортезомиб, бусульфам, кальцитонин, кампат, капецитабин, карбоплатин, казодек, цефезон, целмолейкин, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кладрибин, клодроновая кислота, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денилейкин дифтитокс, депо-медрол, деслорелин, дексразоксан, диэтилстильбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, дронабинол, DW-166HC, элигард, элитек, элленс, эменд, эпирубицин, эпоэтин альфа, эпоген, эптаплатин, эргамизол, эстрас, эстрадиол, эстрамустин фосфат натрий, этинилэстрадиол, этиол, этидроновая кислота, этопозид, этопозид, фадрозол, фарстон, филграстим, финастерид, флиграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабин, 5-фтордезоксифлуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамид, форместан, фостеабин, фотемустин, фульвестрант, гаммагард, гемцитабин, гемтузумаб, глеевек, глиадел, гозерелин, гранисетрон HCl, гистрелин, гикамтин, гидрокортизон, эритро-гидроксинониладенин, гидроксимочевина, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, интерферон альфа, интерферон-альфа 2, интерферон альфа-2A, интерферон альфа-2B, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета, интерферон гамма-1a, интерлейкин-2, интрон А, пресса, иринотекан, китрил, лапатиниб, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролид, лейпролид ацетат, левамизол, кальциевая соль левофолиновой кислоты, левотроид, левоксил, ломустин, лонидамин, маринол, мехлоретамин, мекобаламин, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, менест, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, метвикс, милтефозин, миноциклин, митомицин С, митотан, митоксантрон, Модренал, Миоцет, недаплатин, нейласта, неймега, нейпоген, нилутамид, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклитаксел, педиапред, пегаспаргаза, пегасис, пентостатин, пицибанил, пилокарпин HCl, пирарубицин, пликамицин, порфимер натрий, преднимустин, преднизолон, преднизон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, RDEA 119, ребиф, рений-186 этидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофиран, собузоксан, солу-медрол, спарфозиевая кислота, терапия стволовыми клетками, стрептозоцин, стронций-89 хлорид, сунитиниб, синтроид, тамоксифен, тамсулозин, тазонермин, тастолактон, таксотер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, тестостерон пропионат, тестред, тиогуанин, тиотепа, тиротропин, тилудроновая кислота, топоте-

кан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трексалл, триметилмеламин, триметрексат, трипторелин ацетат, трипторелин памоат, УФТ, уридин, вальрубицин, веснаринон, винбластин, винкристин, виндезин, винорельбин, вирулизин, зинекард, зиностатин-стималамер, зофран, АВ1-007, аколбифен, актиммун, аффинитак, аминоптерин, арзоксифен, азоприснил, атаместан, атразентан, ВАУ43-9006 (сорафениб), авастин, СС1-779, СDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерона ацетат, децитабин, DN-101, доксорубицин-МТС, dSLIM, дутастерид, эдотекарин, эфлорнитин, эксатекав, ферретинид, гистамина дигидрохлорид, гидрогелевый имплант гистрелина, гольмий 166 DOTMP, ибадроновая кислота, интерферон гамма, интрон-ПЭГ, иксабепилон, гемоцианин фиссуреллы, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, либра, лонафарниб, мипроксифен, минодронат, MS-209, липосомный МТР-РЕ, МХ-6, нафарелин, неморубицин, неовастат, нолатрексед, облимерсен, онко-ТСС, озидем, паклитаксель полиглутамат, памидронат динатрий, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпирнас, 13-цис-ретиноевая кислота, сатраплатин, сеокальцитол, Т-138067, тарцева, таксопрексин, тимозин-альфа-1, тиазофуридин, типифарниб, тирапазамин, TLK-286, торемифен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, вата-ланиб, вертепорфин, винфлунидин, Z-100, золедроновая кислота или их комбинации.

Необязательные антигиперпролиферативные средства, которые можно добавлять в композицию, включают, но не ограничиваются ими, соединения, перечисленные в схемах химиотерапии злокачественных новообразований в 11-м издании the Merck Index, (1996), которое, таким образом, включено в настоящее описание в качестве ссылки, такие как аспарагиназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин, этопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ифосфамид, иринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамин, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, преднизолон, преднизон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тиогуанин, топотекан, винбластин, винкристин, и виндезин.

Другие антигиперпролиферативные средства, пригодные для применения с композицией согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими, те соединения, которые общепризнано используют для лечения неопластических заболеваний в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9-е изд.), издатель Molinoff et al., опубл. McGraw-Hill, p. 1225-1287, (1996), которое тем самым включено в настоящее описание в качестве ссылки, такие как аминоклотетимид, L-аспарагиназа, азатиоприн, 5-азациитидин кладрибин, бусульфат, диэтилстильбестрол, 2',2'-дифтордезоксидеозидин, доцетаксел, эритрогидроксинонил аденин, этинилэстрадиол, 5-фтордезоксидеозидин, 5-фтордезоксидеозидин монофосфат, флударабин фосфат, флуоксиместерон, флутамид, гидроксипрогестерон капроат, идарубицин, интерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мелфалан, митотан, паклитаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), пликамицин, семустин, тенипозид, тестостерон пропионат, тиотепа, триметилмеламин, уридин и винорельбин.

Другие антигиперпролиферативные средства, пригодные для применения с композицией согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими, другие противораковые средства, такие как эпотионин и его производные, иринотекан, ралоксифен и топотекан.

Соединения согласно изобретению также могут вводиться в комбинации с белковыми лекарственными средствами. Такие белковые лекарственные средства, пригодные для лечения злокачественного новообразования или других ангиогенных нарушений и для применения с композициями согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими, интерферон (например, интерферон альфа, бета или гамма), надагонистические моноклональные антитела, тьюбинген, TRP-1 белковая вакцина, колостринин, анти-FAP антитело, YH-16, гемтузумаб, инфликсимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, ритуксимаб, тимозин альфа 1, бевацизумаб, мекасермин, мекасермин ринфабат, опрелвекин, натализумаб, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, АВТ-828, ErbB2-специфический иммунотоксин, SGN-35, МТ-103, ринфабат, AS-1402, В43-генистеин, радиоиммунотерапевтические средства на основе L-19, АС-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, СТ-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авискумин, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, эндостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 слитый белок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тигапотид, САТ-3888, лабетузумаб, связанный с радиоактивным изотопом, эмитирующим альфа-частицы, EM-1421, HuperAcute вакцина, тукотузумаб целмолейкин, галиксимаб, HPV-16-E7, Javelin - рак предстательной железы, Javelin - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-MelQbG10, WT1 пептид, ореговомаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекин безудотокс, WX-G250, Альбуферон, афлиберцепт, денозумаб, вакцина, СТР-37, эфунгумаб, или 131I-chTNT-1/B. Моноклональные антитела, пригодные в качестве белковых лекарственных средств, включают, но не ограничиваются ими, муромонаб-CD3, абциксимаб, эдреколомаб, даклизумаб, гентузумаб, алектузумаб, ибритумомаб, цетуксимаб, бевацизумаб, эфализумаб, адалимумаб, омализумаб, муромонаб-CD3, ритуксимаб, даклизумаб, трастузумаб, паливизумаб, базиликсимаб и инфликсимаб.

Соединения согласно изобретению могут также комбинироваться с биологическими терапевтическими средствами, такими как антитела (например, авастин, ритуксан, эрбитукс, герцептин) или рекомбинантные белки.

В соответствии с вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим

комбинациям, содержащим

одно или несколько соединений общей формулы (I), выше, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, в частности их фармацевтически приемлемую соль или их смесь;

одно или несколько средств, выбранных из таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел, лапатиниб, сунитиниб или таксол; эпотилон, такой как иксабепилон, патупилон или сагопилон; митоксантрон; преднизолон; дексаметазон; эстрамустин; винбластин; винкристин; доксорубин; фдриамицин; идарубин; даунорубин; блеомицин; этопозид; циклофосфамид; ифосфамид; прокарбазин; мельфалан; 5-фторурацил; капецитабин; флударабин; цитарабин; Ара-С; 2-хлор-2'-дезоксиаденозин; тиогуанин; антиандроген, такой как флутамид, ципротерон ацетат или бикалутамид; бортезомиб; производное платины, такое как цисплатин или карбоплатин; хлорамбуцил; метотрексат и ритуксимаб.

Соединения согласно изобретению могут также присутствовать в комбинации с антиангиогенными средствами, такими как, например, авастин, акситиниб, DAST, рецентин, сорафениб или сунитиниб. Также возможны комбинации с ингибиторами протеасом или mTOR ингибиторами, или антигормонами, или стероидными ингибиторами метаболических ферментов.

Как правило, применение цитотоксических и/или цитостатических средств в комбинации с соединением или композицией в соответствии с настоящим изобретением предназначено для:

(1) получения более высокой эффективности в снижении роста опухоли или даже удаления опухоли по сравнению с введением любого средства отдельно;

(2) обеспечения введения меньших количеств, предназначенных для введения химиотерапевтических средств;

(3) обеспечения химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, которые наблюдаются при химиотерапиях с применением одного средства и определенных других комбинированных терапиях;

(4) обеспечения лечения более широкого спектра различных типов злокачественных новообразований у млекопитающих, в особенности у людей;

(5) обеспечения более высокой скорости ответной реакции среди пациентов, подвергающихся лечению;

(6) обеспечения более длительного периода выживания среди пациентов, подвергающихся лечению по сравнению со стандартными химиотерапевтическими терапиями;

(7) обеспечения более длительного времени для прогрессирования опухоли и/или

(8) получения результатов эффективности и переносимости, по меньшей мере, фактически таких, что и для средств, используемых отдельно, по сравнению с известными примерами, где другие комбинации противораковых средств приводят к антагонистическим эффектам.

Способы сенсibilизации клеток к облучению.

В отдельном варианте осуществления в соответствии с настоящим изобретением соединение согласно настоящему изобретению может использоваться для сенсibilизации клетки к облучению. То есть, лечение клетки с помощью соединения согласно настоящему изобретению перед лучевой терапией клеток придает клетке большую чувствительность к повреждению ДНК и клеточной гибели, чем было бы для клетки при отсутствии любого лечения с применением соединения согласно изобретению. В одном аспекте клетку лечат с помощью по меньшей мере одного соединения согласно изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ уничтожения клетки, при котором клетке вводят одно или несколько соединений согласно изобретению в комбинации с общепринятой лучевой терапией.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ придания клетке большей чувствительности к клеточной гибели, в котором клетку обрабатывают с помощью одного или нескольких соединений согласно изобретению перед обработкой клетки для вызывания или индуцирования клеточной гибели. В одном аспекте после лечения клетки с помощью одного или нескольких соединений согласно изобретению клетку обрабатывают с помощью по меньшей мере одного соединения, или по меньшей мере одного способа, или их комбинации с целью вызвать повреждение ДНК, чтобы ингибировать функционирование нормальной клетки или уничтожить клетку.

В одном варианте осуществления клетку уничтожают путем обработки клетки с помощью по меньшей мере одного средства, повреждающего ДНК. То есть, после обработки клетки с помощью одного или нескольких соединений согласно изобретению для сенсibilизации клетки к клеточной гибели клетку обрабатывают с помощью по меньшей мере одного агента, повреждающего ДНК, чтобы уничтожить клетку. Агенты, повреждающие ДНК, пригодные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства (например, цисплатинум), ионизирующее излучение (рентгеновские лучи, ультрафиолетовое излучение), канцерогенные вещества и мутагенные вещества.

В другом варианте осуществления клетку уничтожают путем обработки клетки с помощью по меньшей мере одного способа, чтобы вызвать или индуцировать повреждение ДНК. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, активацию пути передачи сигналов в клетках, которая приводит к повреждению ДНК, если путь активирован, ингибирование пути передачи сигналов в клетках, которое приводит к повреждению ДНК, если путь ингибирован, и индуцирование биохимических изменений в

клетке, причем изменение приводит к повреждению ДНК. В качестве неограничивающего примера может быть ингибирован путь репарации ДНК в клетке, таким образом, предотвращается репарация повреждения ДНК, и это приводит к атипичному накоплению повреждения ДНК в клетке.

В одном аспекте изобретения соединение согласно изобретению вводят в клетку перед облучением или другой индукцией повреждения ДНК в клетке. В другом аспекте изобретения соединение согласно изобретению вводят в клетку одновременно с облучением или другой индукцией повреждения ДНК в клетке. В еще другом аспекте изобретения соединение согласно изобретению вводят в клетку немедленно после начала воздействия облучения или другой индукции повреждения ДНК в клетке.

В другом аспекте клетка находится *in vitro*. В другом варианте осуществления клетка находится *in vivo*.

Как указано выше, неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют МКНК-1 и вследствие этого могут применяться для лечения или профилактики заболеваний неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций, или неадекватных клеточных воспалительных реакций, или заболеваний, сопровождающихся неконтролируемым ростом клеток, пролиферации и/или выживания, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций, в частности, в которых неконтролируемый рост клеток, пролиферации и/или выживания, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций опосредуется МКНК-1, такие как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, например лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

В соответствии с другим аспектом вследствие этого настоящее изобретение охватывает соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, как описано и определено в данном описании, для применения в лечении или профилактике заболевания, как указано выше.

Вследствие этого другой отдельный аспект в соответствии с настоящим изобретением представляет собой применение соединения общей формулы (I), описанного выше, или стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или его соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси для профилактики или лечения заболевания.

Вследствие этого другой отдельный аспект в соответствии с настоящим изобретением представляет собой применение соединения общей формулы (I), описанного выше для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания.

Заболевания, относящиеся к двум предыдущим абзацам, представляют собой заболевания неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций или заболеваний, сопровождающиеся неконтролируемым ростом клеток, пролиферацией и/или выживанием, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций, в частности, в которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватные клеточные иммунные реакции или неадекватные клеточные воспалительные реакции опосредуются с помощью МКНК-1, такие как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, например лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

Понятие "неадекватный" в контексте настоящего изобретения, в частности в контексте "неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций", применяемое в данном описании, следует понимать как предпочтительно означающее ответ, который является меньше чем или больше чем нормальный и который ассоциируется с, отвечает за или приводит к патологии указанных заболеваний.

Предпочтительно применение осуществляют в лечении или профилактике заболеваний, причем заболевания представляют собой гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы.

Способ лечения гиперпролиферативных нарушений.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений согласно настоящему изобретению и их композиций для лечения гиперпролиферативных нарушений у млекопитающих. Соединения можно использовать, чтобы ингибировать, блокировать, уменьшить, снизить и т.д. пролиферацию клеток и/или деление клеток и/или вызывать апоптоз. Этот способ включает введение млекопитающему, который в этом нуждается, включая человека, количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложно-

го эфира и т.д., которое эффективно для лечения нарушения. Гиперпролиферативные нарушения включают, но не ограничиваются ими, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), солидные опухоли, такие как злокачественные новообразования молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, глаз, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паразитовидной железы и их отдаленных метастаз. Эти нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры злокачественных новообразований молочной железы включают, но не ограничиваются ими, инфильтративно-протоковую карциному, инвазивный дольковый рак, протоковый рак *in situ* и дольковый рак *in situ*.

Примеры злокачественных новообразований дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легких, а также аденому бронха и плеврального легочного бластома.

Примеры злокачественных новообразований головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальные опухоли и опухоли шишковидной железы.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичек. Опухоли женских органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и женских наружных половых органов, а также саркому матки.

Опухоли желудочно-кишечного тракта включают, но не ограничиваются ими, злокачественные новообразования анального отверстия, ободочной кишки, прямой кишки, пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкого кишечника и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваются ими, злокачественные новообразования мочевого пузыря, полового члена, почек, почечной лоханки, уретры, уретральный и папиллярный почечный рак человека.

Злокачественные новообразования глаз включают, но не ограничиваются ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры злокачественных новообразований печени включают, но не ограничиваются ими, печеночно-клеточный рак (карциномы клеток печени с или без фиброламмеллярного варианта), холангиокарциному (рак внутрипеченочных желчных протоков) и смешанную печеночно-клеточную холангиокарциному.

Злокачественные новообразования кожи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, злокачественную меланому, первичную нейроэндокринную карциному кожи и немеланомный рак кожи.

Злокачественные новообразования головы и шеи включают, но не ограничиваются ими, рак гортани, гипофарингеальный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак губ и ротовой полости и чешуйчатых клеток. Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому, связанную со СПИД, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз и волосато-клеточный лейкоз.

Эти нарушения хорошо изучены у людей, но также существуют со сходной этиологией у других млекопитающих и могут подвергаться лечению путем введения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением.

Понятие "лечить" или "лечение", как указано в настоящем описании, применяют взаимозаменяемо, например обслуживание или уход за субъектом для борьбы с, облегчения, уменьшения, ослабления, улучшения состояния и т.д. заболевания или нарушения, такого как карцинома.

Способы лечения нарушений, связанных с киназой.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения нарушений, связанных с aberrантной активностью митогенной внеклеточной киназы, включая, но не ограничиваясь ими, инсульт, сердечную недостаточность, гепатомегалию, кардиомегалию, диабет, болезнь Альцгеймера, кистозный фиброз, симптомы отторжения трансплантата, септический шок или астму.

Эффективные количества соединений согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения таких нарушений, включая те заболевания (например, злокачественное новообразование), указанные в разделе "Уровень техники" выше. Тем не менее, такие злокачественные новообразования и другие заболевания можно лечить с помощью соединений согласно настоящему изобретению, независимо от механизма действия и/или взаимосвязи между киназой и нарушением.

Фраза "аберрантная активность киназы" или "аберрантная активность тирозинкиназы" включает любую ненормальную экспрессию или активность гена, кодирующего киназу или пептида, который он кодирует. Примерами такой аберрантной активности является, но не ограничивается ими, сверхэкспрессия гена или полипептида; амплификация гена; мутации, которые продуцируют конститутивно-активную или гиперактивную киназную активность; мутации, делеции, замещения, добавления генов и т.д.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы ингибирования активности киназы, в особенности митогенной внеклеточной киназы, которые включают введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, включая его соли, полиморфы, метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства (например: сложные эфиры) и его диастереоизомерные формы. Киназная активность может ингибироваться в клетках (например, *in vitro*) или в клетках субъекта-млекопитающего, в особенности у пациента, такого как человек, нуждающегося в лечении.

Способы лечения ангиогенных нарушений.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения нарушений и заболеваний, связанных с чрезмерным и/или ненормальным ангиогенезом.

Неадекватная и эктопическая экспрессия ангиогенеза может нанести вред организму. Различные патологические состояния связаны с ростом излишних кровеносных сосудов. Они включают, например, диабетическую ретинопатию, ишемическую окклюзию вен сетчатки и ретинопатию недоношенных [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], age-related macular degeneration [AMD; see, Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярную глаукому, псориаз, ретролентальную фиброплазию, ангиофибром, воспаление, ревматоидный артрит (РА), рестеноз, рестеноз в стенке, рестеноз сосудистого трансплантата и др. К тому же, увеличенное кровоснабжение связано с раковой и опухолевой тканью, что приводит к быстрому распространению опухоли и метастазам. Кроме того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов обеспечивает путь ускользания для измененных клеток, стимулируя метастазирование и последующее распространение злокачественного новообразования. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться для лечения и/или предотвращения любого из вышеуказанных нарушений ангиогенеза, например, путем ингибирования и/или уменьшения образования кровеносных сосудов; путем ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. пролиферации эндотелиальных клеток или других типов, задействованных в ангиогенезе, а также вызывание клеточной гибели или апоптоза клеток таких типов.

Доза и введение.

Основываясь на стандартных лабораторных методиках, известных для оценки соединений, пригодных для лечения гиперпролиферативных нарушений и ангиогенных нарушений, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения лечения состояний, идентифицированных выше у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые применяют для лечения этих состояний, эффективная дозировка соединений согласно настоящему изобретению легко может быть определена для лечения каждого целевого показания. Количество действующего вещества для введения при лечении любого из этих состояний может широко варьироваться в соответствии с такими факторами, как конкретное соединение и применяемая дозируемая единица, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, нуждающегося в лечении, и природа и степень состояния, которое необходимо лечить.

Общее количество действующего вещества, подлежащего введению, как правило, составляет примерно от 0.001 до примерно 200 мг/кг массы тела в сутки и предпочтительно примерно от 0.01 до примерно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования находятся в пределах дозирования от одного до трех раз в сутки до одного дозирования раз каждые четыре недели. К тому же, для суммарного баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью могут быть благоприятными "лекарственные каникулы", при которых пациент не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени. Дозируемая единица может содержать приблизительно от 0,5 до приблизительно 1500 мг действующего вещества и может вводиться один или больше раз в сутки или менее одного раза в сутки. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и при применении методик вливания предпочтительно составляет от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная схема ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная схема вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средняя суточная схема местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, причем введение осуществляют от одного до четырех раз в сутки. Трансдермальная концентрация предпочтительно будет такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средняя суточная схема ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Конечно же, специфические начальные и продолжающиеся схемы дозирования для каждого пациента будут изменяться в соответствии с природой и тяжестью состояния, как определено специалистом, устанавливающим диагноз, активностью специфического применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выделения лекарственного средства,

комбинации лекарственных средств и т.д. Необходимый режим лечения и количество доз соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены специалистом в данной области техники с использованием общепринятого экспериментального лечения.

Предпочтительно заболевания для указанного способа представляют собой гематологические опухоли, солидную опухоль и/или их метастазы.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут применяться, в частности, для лечения и предотвращения, т.е. профилактики, роста опухоли и метастаз, в особенности при солидных опухолях всех показаний и стадий с или без предварительного лечения роста опухоли.

Способы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства хорошо известны специалистам в данной области техники.

Примеры экспериментов тестирования, описанные в настоящем изобретении, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничивается указанными примерами.

Биологические анализы.

Примеры проходили испытания в избранных биологических анализах один или несколько раз. При испытании более чем одного раза данные представлены или в виде средних значений, или в виде медианных значений, в которых

среднее значение, также известное как среднее арифметическое значение, представляет собой сумму полученных значений, разделенную на количество испытанных раз; и

медианное значение представляет среднее число группы значений, которая упорядочена в порядке возрастания или убывания. Если число значений в наборе данных является нечетным, то медианой является среднее значение. Если число значений в наборе данных является четным, то медиана представляет собой среднее арифметическое двух средних значений.

Примеры были синтезированы один или несколько раз. Когда синтезировали более чем один раз, то данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием наборов данных, полученных из испытаний одной или нескольких синтетических партий.

Анализ MKNK1 киназы.

MKNK1-ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли количественно, используя MKNK1 TR-FRET анализ, как описано ниже.

Рекомбинантный белок слияния глутатион-S-трансферазы (GST, на N-концах) и полноразмерная MKNK1 человека (аминокислоты 1-424 и T344D с инвентарным номером BAA 19885.1), экспрессированные в клетках насекомых с применением системы экспрессии бакуловирусов и очищенные посредством аффинной хроматографии на глутатион-сефарозе, были приобретены у Carna Biosciences (№ продукта 02-145) и применяли в качестве фермента. В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный пептид биотин-Ahx-IKKRKLTRKSLKG (C-конец в амидной форме), который может быть приобретен, например, у компании Biosyntan (Берлин-Buch, Германия).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора MKNK1 в водном аналитическом буфере [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM хлорида магния, 1.0 mM дитиотреитола, 0.005% (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрат (0.1 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 0.06 мкМ) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 45 мин при 22°C. Концентрацию MKNK1 устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации находились в пределах 0,05 мкг/мл. Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора TR-FRET проявляющих реагентов (5 нМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1 нМ S6 (pSer236)-антитела к антирибосомному белку от Invitrogen [# 44921G] и 1 нМ LANCE EU-W1024 меченого белка G [Perkin-Elmer, № продукта AD0071]) в водном растворе ЭДТА (100 mM ЭДТА, 0.1% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 mM HEPES pH 7.5).

Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить образование комплекса между фосфорилированным биотинилированным пептидом и проявляющими реагентами. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от Eu-хелата к стрептавидину-XL. Вследствие этого испускается флуоресценция при 620 и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряя в считывающем устройстве TR-FRET, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические ком-

поненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемые соединения тестировали в том же самом микротитрационном планшете в 11 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 0.1 нМ (20, 5.9, 1.7, 0.51, 0.15 мкМ, 44, 13, 3.8, 1.1, 0.33 и 0.1 нМ, серии разбавлений приготавливали отдельно до анализа на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО серийными 1:3.4 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и  $IC_{50}$  значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Таблица 2

МКНК1  $IC_{50}$ 

Пример	МКНК1 $IC_{50}$ [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

Анализ МКНК1 киназы высокого АТФ.

МКНК1-ингибиторную активность при высоком АТФ соединений согласно настоящему изобретению после их предварительной инкубации с МКНК1 определяли количественно, используя анализ МКНК1 высокого АТФ на основе TR-FRET, как описано ниже.

Рекомбинантный белок слияния глутатион-S-трансферазы (ГСТ, на N-концах) и полноразмерную МКНК1 человека (аминокислоты 1-424 и T344D с инвентарным номером ВАА 19885.1), экспрессированные в клетках насекомых с применением системы экспрессии бакуловирусов и очищенные посредством аффинной хроматографии на глутатион-сефарозе, были приобретены у Carna Biosciences (продукт №

02-145) и применяли в качестве фермента. В качестве субстрата для реакции киназы биотинилированный пептид биотин-Ahx-IKKRKLTRRKSLSKG (С-конец в амидной форме) применяли, который может быть приобретен, например, от компании Biosyntan (Берлин-Buch, Германия).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора МКНК1 в водном аналитическом буфере [50 мМ HEPES pH 7.5, 5 мМ хлорида магния, 1.0 мМ дитиотреитола, 0.005% (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 3.3 мМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 2 мМ) и субстрат (0.1 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 0.06 мкМ) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 30 мин при 22°C. Концентрацию МФСНК1 устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации находились в пределах 0.003 мкг/мл. Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора TR-FRET проявляющих реагентов (5 нМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1 нМ антирибосомного белка S6 (pSer236)-антитела от Invitrogen [# 44921G] и 1 нМ LANCE EU-W1024 меченого белка G [Perkin-Elmer, № продукта AD0071]) в водном растворе ЭДТА (100 мМ ЭДТА, 0.1% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 мМ HEPES pH 7.5).

Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить образование комплекса между фосфорилированным биотинилированным пептидом и проявляющими реагентами. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от Eu-хелата к стрептавидину-XL. Вследствие этого испускание флуоресценции при 620 и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в считывающем устройстве TR-FRET, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемые соединения тестировали в том же самом микротитрационном планшете в 11 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 0.1 нМ (например, 20, 5.9, 1.7, 0.51, 0.15 мкМ, 44, 13, 3.8, 1.1, 0.33 и 0.1 нМ, серии разбавлений приготавливали отдельно до анализа на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разбавлений, точные концентрации могут варьироваться в зависимости от применяемого устройства для пипетирования) в повторных значениях для каждой концентрации и IC<sub>50</sub> значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Таблица 3

МКНК1 высокий АТФ IC<sub>50</sub>

Пример	МКНК1 высокий 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

CDK2/СусЕ киназа анализ.

CDK2/СусЕ - ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли количественно, используя CDK2/СусЕ TR-FRET анализ, как описано ниже.

Рекомбинантные белки слияния ГСТ и CDK2 человека и ГСТ и СусЕ человека, экспрессированные в клетках насекомых (Sf9) и очищенные аффинной хроматографией на глутатион-сефарозе, приобретали у ProQinase GmbH (Фрайбург, Германия). В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный пептид биотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (С-конец в амидной форме), который может быть приобретен, например, у компании JERINI peptide technologies (Берлин, Германия).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора CDK2/СусЕ в водном аналитическом бу-

фере [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM хлорида магния, 1.0 mM дитиотреитола, 0.1 mM ортованадата натрия, 0.01% (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрата (1.25 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 0.75 мкМ) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени 25 мин при 22°C. Концентрацию CDK2/CycE устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации находились в пределах 130 нг/мл. Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора TR-FRET проявляющих реагентов (0.2 мкМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Коде, Франция] и 1 нМ анти-RB (pSer807/pSer811)-антитела от BD Pharmingen [# 558389] и 1.2 нМ LANCE EU-W1024 меченого антимышиного IgG антитела [Perkin-Elmer, № продукта AD0077, может применяться в качестве альтернативного тербий-криптит-меченого антимышиного IgG антитела от Cisbio Bioassays]) в водном растворе ЭДТА (100 mM ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

Полученную смесь инкубировали 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить образование комплекса между фосфорилированным биотинилированным пептидом и проявляющими реагентами. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от Eu-хелата к стрептавидину-XL. Вследствие этого, испускание флуоресценции при 620 нм и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в считывающем устройстве TR-FRET, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемые соединения тестировали в том же самом микротитрационном планшете в 11 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 0.1 нМ (20, 5.9, 1.7, 0.51, 0.15 мкМ, 44, 13, 3.8, 1.1, 0.33 и 0.1 нМ, серии разбавлений приготавливали отдельно до анализа на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО серийными 1:3.4 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и IC<sub>50</sub> значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Анализ PDGFRβ киназы.

PDGFRβ ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли количественно, используя PDGFRβ HTRF анализ, как описано ниже.

В качестве киназы применяли ГСТ-His слитый белок, содержащий С-концевой фрагмент PDGFRβ человека (аминокислоты 561-1106, экспрессированные в клетках насекомых [SF9] и очищенный аффинной хроматографией, приобретенный у Proqinase [Фрайбург i.Brsг., Германия]. В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный поли-Glu,Тур (4:1) сополимер (# 61GT0BLA) от Cis Biointernational (Marcoule, Франция).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), 2 мкл раствора PDGFRβ в водном аналитическом буфере [50 mM HEPES/NaOH pH 7.5, 10 mM хлорида магния, 2.5 mM дитиотреитола, 0.01% (об./об.) Triton-X100 (Sigma)] добавляли и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрат (2.27 мкг/мл => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 1.36 мкг/мл [~30 нМ]) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 25 мин при 22°C. Концентрацию PDGFRβ в анализе устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации ферментов находились в пределах приблизительно 125 пг/мкл (конечная конц. в 5 мкл аналитического объема). Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора HTRF проявляющих реагентов (200 нМ стрептавидин-XLent [также могут использоваться Cis Biointernational] и 1.4 нМ РТ66-Eu-хелата, меченого хелатом европия антифосфотиринозного антитела от Perkin Elmer [вместо РТ66-Eu-хелата РТ66-Tb-криптит от Cis Biointernational]) в водном растворе ЭДТА (100 mM ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 mM HEPES/NaOH pH 7.5).

Полученную смесь инкубировали 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида с стрептавидином-XLent и РТ66-Eu-хелатом. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Eu-хелата к стрептавидину-XLent. Вследствие этого испускание флуоресценции при 620 и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в считывающем устройстве HTRF, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было при-

нято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемое соединение тестировали в том же самом микротитрационном планшете при 10 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 1 нМ (20, 6.7, 2.2, 0.74, 0.25 мкМ, 82, 27, 9.2, 3.1 и 1 нМ, серии разбавлений приготавливали до анализа на уровне 100-кратно конц. маточных растворов серийными 1:3 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и  $IC_{50}$  значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Анализ Fyn киназы.

С-терминально His6-меченый человеческий рекомбинантный киназный домен T-Fyn человека, выраженный в зараженных бакуловирусом клетках насекомых (приобретенный у Invitrogen, P3042), применяли в качестве киназы. В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный пептид биотин-KVEKIGEGTYGVV (С-конец в амидной форме), который может быть приобретен, например, у компании Biosynthan GmbH (Берлин-Buch, Германия).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора T-Fyn в водном аналитическом буфере [25 мМ Tris/HCl pH 7.2, 25 мМ хлорида магния, 2 мМ дитиотреитола, 0.1% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0.03% (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрата (2 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 1.2 мкМ) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 60 мин при 22°C. Концентрацию Fyn устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла 0.13 нМ. Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора HTRF проявляющих реагентов (0.2 мкМ стрептавидин-XL [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция) и 0.66 нМ PT66-Eu-хелата, меченого хелатом европия антифосфотирозинового антитела от Perkin Elmer [вместо PT66-Eu-хелата также может быть применен PT66-Tb-криптит от Cisbio Bioassays]) в водном растворе ЭДТА (125 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 мМ HEPES/NaOH pH 7.0).

Полученную смесь инкубировали 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида с стрептавидином-XL и PT66-Eu-хелатом. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от PT66-Eu-хелата к стрептавидину-XL. Вследствие этого испускание флуоресценции при 620 нм и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например, Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или ViewLux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемые соединения тестировали в том же самом микротитрационном планшете при 10 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 1 нМ (20, 6.7, 2.2, 0.74, 0.25 мкМ, 82, 27, 9.2, 3.1 и 1 нМ, серии разбавлений приготавливали до анализа на уровне 100-кратно конц. маточных растворов серийными 1:3 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и  $IC_{50}$  значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Анализ Flt4 киназы.

Flt4 ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли количественно, используя Flt4 TR-FRET анализ, как описано ниже.

В качестве киназы применяли GST-His слитой белок, содержащий С-концевой фрагмент Flt4 человека (аминокислоты 799-1298, экспрессированные в клетках насекомых [SF9] и очищенные аффинной хроматографией, приобретенный от ProQinase [Фрайбург i.Brsg., Германия]. В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный пептид Biotin-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (С-конец в амидной форме, приобретенный у Biosynthan, Берлин-Buch, Германия).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фрикенхаузен, Германия), 2 мкл раствора Flt4 добавляли в водный аналитический буфер [25 мМ HEPES pH 7.5, 10 мМ хлорида магния, 2 мМ дитиотреитола, 0.01% (об./об.) Triton-X100 (Sigma), 0.5 мМ EGTA и 5 мМ β-фосфоглицерин] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрат (1.67 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 1 мкМ) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 45 мин при 22°C. Концентрацию Flt4 в анализе устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующую

шим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации ферментов находились в пределах примерно 120 пг/мкл (конечная конц. в 5 мкл аналитического объема). Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора HTRF проявляющих реагентов (200 нМ стрептавидин-XL665 [Cis Biointernational] и 1 нМ РТ66-Тб-криптат, тербий-криптат меченого антифосфотиризинового антитела от Cisbio Bioassays (Кодоле, Франция) в водном растворе ЭДТА (50 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 мМ HEPES pH 7.5). Полученную смесь инкубировали 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида с стрептавидином-XL665 и РТ66-Тб-криптатом. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Тб-криптат к стрептавидину-XL665. Вследствие этого испускание флуоресценции при 620 и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемое соединение тестировали в том же самом микротитрационном планшете при 10 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 1 нМ (20, 6.7, 2.2, 0.74, 0.25 мкМ, 82, 27, 9.2, 3.1 и 1 нМ, серии разбавлений приготавливали до анализа на уровне 100-кратно конц. маточных растворов серийными 1:3 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и IC<sub>50</sub> значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Анализ TrkA киназы.

TrkA ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению определяли количественно, используя TrkA HTRF анализ, как описано ниже.

В качестве киназы применяли GST-His слитой белок, содержащий C-концевой фрагмент TrkA человека (аминокислоты 443-796, экспрессированные в клетках насекомых [SF9] и очищенный аффинной хроматографией, приобретенный у Proqinase [Фрайбург i.Brs., Германия]. В качестве субстрата для реакции киназы применяли биотинилированный поли-Glu, Tyr (4:1) сополимер (# 61GT0BLA) от Cis Biointernational (Marcoule, Франция).

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора исследуемого соединения в ДМСО добавляли пипеткой в 384-луночный микротитрационный планшет низкого объема черного цвета (Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия), 2 мкл раствора TrkA добавляли в водный аналитический буфер [8 мМ MOPS/HCl pH 7.0, 10 мМ хлорида магния, 1 мМ дитиотреитола, 0.01% (об./об.) NP-40 (Sigma), 0.2 мМ ЭДТА] и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C, чтобы обеспечить предварительное связывание исследуемых соединений с ферментом до начала киназной реакции. Затем киназную реакцию инициировали посредством добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 16.7 мкМ => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 10 мкМ) и субстрата (2.27 мкг/мл => конечная конц. в 5 мкл аналитического объема составляет 1.36 мкг/мл [~30 нМ]) в аналитическом буфере и полученную смесь инкубировали в течение реакционного времени в 60 мин при 22°C. Концентрацию TrkA в анализе устанавливали в зависимости от активности партии ферментов и выбирали соответствующим образом, чтобы иметь анализ в линейном диапазоне, типичные концентрации фермента находились в пределах примерно 20 пг/мкл (конечная конц. в 5 мкл аналитического объема). Реакцию останавливали посредством добавления 5 мкл раствора HTRF проявляющих реагентов (30 нМ стрептавидин-XL665 [Cis Biointernational] и 1.4 нМ РТ66-Eu-Chelate, меченное хелатом европия антифосфотиризиновое антитело от Perkin Elmer [вместо РТ66-Eu-хелата также может быть применен РТ66-Тб-криптат от Cis Biointernational]) в водном растворе ЭДТА (100 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 мМ HEPES/NaOH pH 7.5).

Полученную смесь инкубировали 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида со стрептавидином-XL665 и РТ66-Eu-хелатом. Затем количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Eu-хелата к стрептавидину-XL665. Вследствие этого испускание флуоресценции при 620 и 665 нм после возбуждения при 350 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например Rubystar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение излучений при 665 и 622 нм было принято в качестве меры для количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирования, все другие аналитические компоненты, но без фермента = 100% ингибирования). Как правило, исследуемое соединение тестировали в том же самом микротитрационном планшете при 10 различных концентрациях в пределах от 20 мкМ до 1 нМ (20, 6.7, 2.2, 0.74, 0.25 мкМ, 82, 27, 9.2, 3.1 и 1 нМ, серии разбавлений приготавливали до анализа на уровне 100-кратно конц. маточных растворов серийными 1:3 разбавлениями) в повторных значениях для каждой концентрации и IC<sub>50</sub> значения подсчитывали посредством выравнивания 4 параметров.

Анализ AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 фосфорилирования.

Анализ AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 фосфорилирования применяют, чтобы измерить фосфорилирование эндогенного eIF4E в клеточных лизатах. AlphaScreen SureFire технология позволяет определить фосфорилированные белки в клеточных лизатах. В данном анализе комплексы сэндвич-антител,

которые образуются только в присутствии анализируемого вещества (p-eIF4E Ser209), захватываются AlphaScreen донором и акцепторными шариками, приводя их в непосредственную близость. Возбуждение донорного шарика провоцирует высвобождение синглета молекул кислорода, что запускает каскад передачи энергии в акцепторных шариках, приводящий к эмиссии света при 520-620 нм.

Безошибочный EIF4e Alphascreeen в A549 клетках с 20% FCS стимуляцией.

Для анализа применяли AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K Assay Kit и AlphaScreen ProteinA Kit (для 10K аналитических точек), оба от Perkin Elmer.

В первый день 50.000 A549 клеток высевали в 96-луночный планшет в 100 мкл/лунку в питательной среде (DMEM/Hams' F12 со стабильным глутамином, 10% FCS) и инкубировали при 37°C. После фиксации клеток среду заменяли голодной средой (DMEM, 0.1% FCS, без глюкозы, с глутамином, дополненную 5 г/л мальтозы). На второй день исследуемые соединения серийно разбавляли в 50 мкл голодной среды с конечной концентрацией ДМСО в 1% и добавляли к A549 клеткам в тестируемые планшеты при диапазоне конечной концентрации от высокой в 10 мкМ до низкой в 10 нМ, в зависимости от активностей исследуемых соединений. Обработанные клетки инкубировали при 37°C в течение 2 ч, 37 мкл FCS добавляли в лунки (= конечная FCS концентрация 20%) в течение 20 мин. Затем среду удаляли и клетки подвергали лизису добавлением 50 мкл буфера лизиса. Затем пластины взбалтывали на встряхивателе для планшетов в течение 10 мин. После 10 мин времени лизиса 4 мкл лизата переносили в 384-луночный планшет (Proxiplate от Perkin Elmer) и добавляли 5 мкл смеси реакционного буфера плюс буфера активации, содержащей AlphaScreen акцепторные шарики. Пластины запечатывали посредством TopSeal-A липкой ленты, осторожно встряхивали на встряхивателе для планшетов при комнатной температуре. После этого добавляли 2 мкл буфера для разбавления с AlphaScreen донорными шариками при приглушенном освещении и пластины снова запечатывали с помощью TopSeal-A липкой ленты и покрывали фольгой. Инкубацию осуществляли в течение последующих 2 ч осторожного встряхивания при комнатной температуре. Затем пластины измеряли в EnVision считывающем устройстве (Perkin Elmer) с помощью программы AlphaScreen. Каждый из результатов (соединение разбавления) измеряли в трех экземплярах.

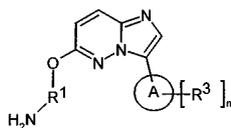
Значения IC<sub>50</sub> определяли с помощью выравнивания 4 параметров.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что анализы для других МКНК-1 киназ могут быть осуществлены по аналогии, с применением соответствующих реагентов.

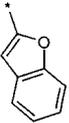
Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют одну или несколько киназ МКНК-1 и вследствие этого пригодны для лечения или профилактики заболеваний неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций, в частности, в которых неконтролируемый рост клеток, пролиферации и/или выживания, неадекватные клеточные иммунные реакции или неадекватные клеточные воспалительные реакций опосредуются МКНК-1, причем более конкретно заболевания неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватных клеточных иммунных реакций или неадекватных клеточных воспалительных реакций представляют собой гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, например лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение общей формулы (I)



(I)  
 в которой  $R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_6$ -алкил-, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил-О-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_6$ -алкил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- группу, которая необязательно замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-, который необязательно связан как спиро; 3-6-членный гетероциклоалкил, который необязательно связан как спиро, который в качестве гетероатома содержит один или несколько О или N; 6-9-членный арил-; 6-9-членный арил, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R; 5-8-членный гетероарил, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N; 5-8-членный гетероарил, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R;

  $\textcircled{A}$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы;

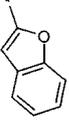
$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-;

R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -галоалкил-,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или его стереоизомер или соль, или их смесь.

## 2. Соединение в соответствии с п.1, в котором

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_6$ -алкил-, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил-О-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_6$ -алкил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- группу, которая необязательно замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-, который необязательно связан как спиро; 3-6-членный гетероциклоалкил, который необязательно связан как спиро, который в качестве гетероатома содержит один или несколько О или N; 6-9-членный арил-; 6-9-членный арил, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R;

  $\textcircled{A}$  представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-;

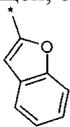
R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или его стереоизомер или соль, или их смесь.

## 3. Соединение в соответствии с п.1 или 2, в котором

$R^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_5$ -алкил-, линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-О-линейную  $C_1$ - $C_5$ -алкил-, разветвленную  $C_3$ - $C_5$ -алкил-,  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил, линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил- или  $C_4$ - $C_6$ -циклоалкил-линейную  $C_1$ - $C_6$ -алкил- группу, которая необязательно замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-, который необязательно связан как спиро; 3-6-членный гетероциклоалкил, который необязательно связан как спиро, который в качестве гетероатома содержит один или несколько О или N; 6-9-членный арил-; 6-9-членный арил, который необязательно замещен, один или несколько раз, незави-

симо друг от друга, R; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R;



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

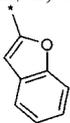
R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или его стереоизомер или соль, или их смесь.

4. Соединение по любому из пп.1, 2 или 3, в котором

R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая необязательно замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-, который необязательно связан как спиро; 3-6-членный гетероциклоалкил, который необязательно связан как спиро, который в качестве гетероатома содержит один или несколько O или N; 6-9-членный арил-; 6-9-членный арил, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R;



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

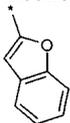
R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

n представляет собой целое число 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или его стереоизомер или соль, или их смесь.

5. Соединение по одному из пп.1-4, в котором

R<sup>1</sup> представляет собой линейную C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-О-линейную C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, разветвленную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил-, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, линейную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил- или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- группу, которая необязательно замещена, один или несколько раз, независимо друг от друга, заместителем, выбранным из группы C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-, который необязательно связан как спиро; 3-6-членный гетероциклоалкил, который необязательно связан как спиро, который в качестве гетероатома содержит один или несколько O или N; 6-9-членный арил-; 6-9-членный арил, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N; 5-8-членный гетероарил-, который в качестве гетероатома содержит по меньшей мере один N, который необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, R;



(A) представляет собой группу, в которой \* указывает место присоединения указанной группы с остатком молекулы; и

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-;

R представляет собой заместитель, выбранный из атома галогена, группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкил-, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-;

n представляет собой целое число 0 или 1, или его стереоизомер или соль, или их смесь.

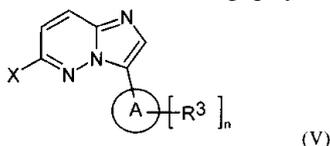
6. Соединение по одному из пп.1-5, выбранное из группы, которая включает

4-{[3-(4-метокси-1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси}бутан-1-амин;  
транс-3-{[3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]окси}циклобутанамин;



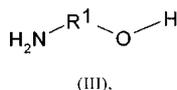
(1S)-2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-(4-фторфенил)этанамин;  
 (1S)-2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-(4-хлорфенил)этанамин;  
 2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-(пиридин-3-ил)этанамин и  
 2-{{3-(1-бензофуран-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси}-1-(пиридин-3-ил)этанамин.

7. Способ получения соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-6, указанный способ включает стадию реакции промежуточного соединения общей формулы (V)

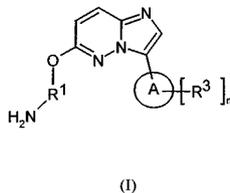


в которой А, R<sup>3</sup> и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-6; и

X представляет собой уходящую группу,  
 с соединением общей формулы (III)



в которой R<sup>1</sup> определен для соединения общей формулы (I), выше, с получением соединения общей формулы (I)



в которой А, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и n определены для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-6.

8. Способ по п.7, в котором уходящая группа представляет собой атом галогена, например хлор, бром или йод, или группу перфторалкилсульфоната, например, такую как группа трифторметилсульфоната или группа нафтафторбутилсульфоната.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, или их смесь по одному из пп.1-6, и фармацевтически приемлемые разбавитель или носитель.

10. Фармацевтическая комбинация, содержащая

одно или несколько первых действующих веществ, выбранных из соединения общей формулы (I) в соответствии с любым из пп.1-6; и

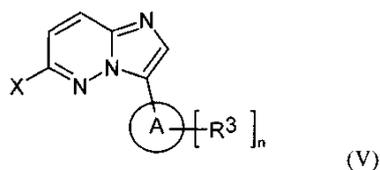
одно или несколько вторых действующих веществ, выбранных из химиотерапевтических противораковых средств.

11. Применение соединения общей формулы (I), или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси по одному из пп.1-6 для профилактики или лечения заболевания.

12. Применение соединения общей формулы (I), или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси по одному из пп.1-6 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания.

13. Применение в соответствии с п.11 или 12, в котором указанное заболевание представляет собой заболевание неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватной клеточной иммунной реакции или неадекватной клеточной воспалительной реакции, в частности неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция, опосредуемая МКНК-1 путем, более конкретно, заболевание неконтролируемого роста, пролиферации и/или выживания клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция, неадекватная клеточная воспалительная реакция, представляющая собой гематологическую опухоль, солидную опухоль и/или их метастазы, например лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга, метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

14. Соединение общей формулы (V)



в которой A, R<sup>3</sup> и n определены для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-6;  
X представляет собой атом галогена или группу перфторалкилсульфоната.

15. Соединение по п.14, в котором атом галогена X представляет собой хлор, бром или йод или группа перфторалкилсульфоната представляет собой группу трифторметилсульфоната или группу нонафторбутилсульфоната.

16. Применение соединения в соответствии с п.14 или 15 для получения соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-6.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2