



مدينة الملك عبدالعزيز
لِلعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٤٤٣٢

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٧/٠١/٠٨ هـ

الموافق: ٢٠١٥/١٠/٢١ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: يولريخ كلار، ماركوس كوبيتز، رولف ياوتيلات، ديرك كوزموند، رولف بولمان، فيليب ليناو، جيرهارد سيمايستر، انتي مارجرت فينجر [73] مالك البراءة: باير فارما اکتتجسلشافت عنوانه: مولر شتراسي ١٧٨، ١٣٣٥٣، برلين، المانيا جنسيته: المانية [74] الوكيل: كدسة للإستشارات القانونية [21] رقم الطلب: ١١١٣٢٠٧٣٥ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٣٢/١٠/٠٩ هـ الموافق: ٢٠١١/٠٩/٠٧ م	[30] بيانات الأسبقية: <table> <tr> <td>EP</td> <td>١٠١٧٦١٣٤.٤</td> <td>٢٠١٠/٠٩/١٠ م</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>١١٠٧٥٠٢٢.١</td> <td>٢٠١١/٠٢/٠٤ م</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>١١١٧٠٧٧١.٧</td> <td>٢٠١١/٠٦/٢١ م</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>١١١٧٠٧٧٥.٨</td> <td>٢٠١١/٠٦/٢١ م</td> </tr> </table> [51] التصنيف الدولي (IPC⁸): A61P 035/002, A61K 031/4985 [56] المراجع: <table> <tr> <td>EP</td> <td>٠٤٤٤٥٤٩</td> <td>١٩٩١/٠٩/٠٤ م</td> </tr> <tr> <td>WO</td> <td>٢٠٠٨١٥٦٦١٤</td> <td>٢٠٠٨/١٢/٢٤ م</td> </tr> </table> اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي	EP	١٠١٧٦١٣٤.٤	٢٠١٠/٠٩/١٠ م	EP	١١٠٧٥٠٢٢.١	٢٠١١/٠٢/٠٤ م	EP	١١١٧٠٧٧١.٧	٢٠١١/٠٦/٢١ م	EP	١١١٧٠٧٧٥.٨	٢٠١١/٠٦/٢١ م	EP	٠٤٤٤٥٤٩	١٩٩١/٠٩/٠٤ م	WO	٢٠٠٨١٥٦٦١٤	٢٠٠٨/١٢/٢٤ م
EP	١٠١٧٦١٣٤.٤	٢٠١٠/٠٩/١٠ م																	
EP	١١٠٧٥٠٢٢.١	٢٠١١/٠٢/٠٤ م																	
EP	١١١٧٠٧٧١.٧	٢٠١١/٠٦/٢١ م																	
EP	١١١٧٠٧٧٥.٨	٢٠١١/٠٦/٢١ م																	
EP	٠٤٤٤٥٤٩	١٩٩١/٠٩/٠٤ م																	
WO	٢٠٠٨١٥٦٦١٤	٢٠٠٨/١٢/٢٤ م																	

على المركبات compounds المذكورة وباستخدام use المركبات compounds المذكورة لتصنيع pharmaceutical composition تركيبة دوائية لمعالجة أو الوقاية من مرض، بالتحديد اضطراب فرط الانقسام و/أو مرض اضطراب تكوّن الأوعية الدموية، كعامل وحيد أو في اتحاد مع مقومات نشطة active ingredients أخرى.

عدد عناصر الحماية (٧)

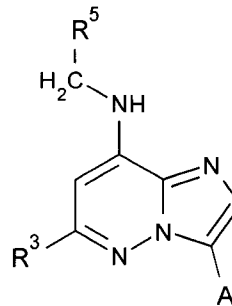
[54] اسم الاختراع: إيميدازوبيريدازينات مستبدلة

Substituted imidazopyridazines

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات

imidazopyridazine compounds مستبدلة من

الصيغة العامة I:



I

التي فيها R^5 , R^3 و A هم حسب التحديد في عناصر الحماية، كما يتعلق بطرق methods لتحضير المركبات compounds المذكورة، ويتعلق بتركيبات دوائية pharmaceutical compositions وياتحادات combinations تشمل

إيميدازوبيريدينات مستبدلة

Substituted imidazopyridazines

الوصف الكاملخلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات imidazopyridazine مستبدلة من الصيغة العامة (I) كما وصف وتحدد هنا، كما يتعلق بطرق (methods) لتحضير المركبات المذكورة، ويتعلق بتركيبات دوائية (pharmaceutical compositions) وياتحادات (combinations) مشتملة على المركبات المذكورة، باستخدام المركبات المذكورة لتصنيع تركيبة دوائية لمعالجة أو الوقاية من مرض، وكذلك بمركبات وسطية (intermediate compounds) مفيدة في تحضير المركبات المذكورة.

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات كيميائية (chemical compounds) تثبط Mps-1 (مغزل أحادي القطبية ١ (Monopolar Spindle 1)) (معروف أيضا بأنه Tyrosine Threonine Kinase، TTK). إن Mps-1 عبارة عن Ser/Thr kinase مزدوج الخصوصية يلعب دورا أساسيا في تنشيط نقطة فحص فتيالية (معروفة أيضا بنقطة فحص مغزل، نقطة فحص تجميع مغزل) وبذلك يمكن ضمان فصل chromosome ملائم أثناء الانقسام الفتيالي [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]. تستطيع كل خلية انقسامية أن تضمن فصل متساوي لأجل chromosomes منسوخة إلى خليتين وليدتين. عند بداية الانقسام الفتيالي، ترتبط chromosomes عند حاملات الحركية الخاصة بها مع أنيبيبات دقيقة من جهاز الغزل. إن نقطة الفحص الفتيالية هي آلية مراقبة نشطة عند وجود حاملات الحركية غير المرتبطة وتمنع دخول الخلايا الفتيالية في طور الانفصالي وبذلك يكتمل الانقسام الخلوي مع chromosomes غير المرتبطة:

[Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-25

31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93].

بمجرد ارتباط كل حاملات الحركية بطريقة مزدوجة صحيحة، أي ثنائية القطبية، صحيحة مع المغزل الفتيالي، تقبل نقطة الفحص وتدخل الخلية في طور الانفصالي وتتجه نحو الانقسام الفتيالي. تتكون نقطة الفحص الفتيالية من شبكة معقدة بها عدد من proteins الأساسية، متضمنة أعضاء من عائلات MAD (ناقصة إيقاف الانقسام الفتيالي، MAD 1-3) و Bub (تبرعم لم يثبطه benzimidazole، Bub 1-3)، protein CENP-E محرك، Mps-1 kinase

وكذلك مكونات أخرى، يكون العديد مما ذكر مفرط الإظهار في الخلايا الانقسامية (مثلا خلايا السرطان) والأنسجة:

[Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10].

يتضح الدور الرئيسي لنشاط Mps-1 kinase في إرسال إشارة نقطة الفحص الفتيلية بواسطة إسكات shRNA، الصفات الوراثية الكيميائية وكذلك المثبطات الكيميائية لأجل Mps-1 kinase

[Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

هناك دليل واضح يربط بين وظيفة نقطة الفحص الفتيلية القليلة أو غير المكتملة واختلال الصيغة الصبغية وتكون الأورام:

[Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14].

على العكس من ذلك، يمكن إدراك أن التثبيط الكامل لنقطة الفحص الفتيلية يؤدي إلى فصل خاطئ شديد لأجل chromosome وإثارة الموت المبرمج للخلايا في خلايا الورم:

[Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M and Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81].

لهذا، فإن إلغاء نقطة الفحص الفتيلية خلال التثبيط الفارماكولوجي لأجل Mps-1 kinase أو مكونات أخرى لنقطة الفحص الفتيلية يمثل أسلوبا جديدا في معالجة الاضطرابات الانقسامية متضمنة الأورام الصلبة مثل الأورام السرطانية والسرقيات وسرطانات الدم والسرطانات الليمفاوية أو اضطرابات أخرى مصاحبة لانقسام خلوي غير متحكم فيه.

إن العقاقير المرسخة المضادة للانقسام الفتيلي مثل vinca alkaloids، taxanes أو epothilones تنشط SAC الذي يحث توقف الانقسام الفتيلي إما بتثبيت أو نزع تثبيت ديناميكيات الأنبوب الدقيق. إن هذا التوقف يمنع فصل chromatids الأشقاء لتشكيل خليتين وليدتين. إن التوقف الممتد في الانقسام الفتيلي يدفع خلية إما إلى مخرج الانقسام الفتيلي بدون cytokines أو إلى إخفاق تام للانقسام الفتيلي مما يؤدي إلى موت الخلية. على العكس من

هذا، تقوم مثبطات Mps-1 بحث إخماد نشاط SAC مما يسرع تقدم الخلايا خلال الانقسام الفتيلي وهذا يؤدي إلى خطأ كبير في العزل الكروموسومي وفي النهاية يؤدي بحياة الخلية. تقترح هذه الاكتشافات أنه يجب أن تكون مثبطات Mps-1 ذات قيمة علاجية لمعالجة الاضطرابات الانقسامية المصاحبة لعمليات الانقسام الخلوي الزائد غير المتحكم فيه مثلاً السرطان، الالتهاب، التهاب المفاصل، الأمراض الفيروسية، أمراض التحلل العصبي مثل مرض Alzheimer، أمراض القلب والأوعية الدموية، أو أمراض فطرية في حيوانات الدم الحار مثل الانسان.

لهذا، فإن مثبطات Mps-1 تمثل مركبات ذات أهمية كبيرة والتي يجب أن تكمل الخيارات العلاجية إما كعوامل فردية أو متحدة مع عقاقير أخرى.

١٠ أعلنت مركبات مختلفة في الفن السابق والتي تظهر تأثيراً مثبطاً على Mps-1 kinase. تعلن براءة الويبو ٢٠١٠/١٢٤٨٢٦A1 عن مركبات imidazoquinoxaline مستبدلة كمثبطات Mps-1 kinase أو TTK. تكشف براءة الويبو ٢٠١١/٠٢٦٥٧٩A1 عن aminoquinoxalines مستبدلة كمثبطات Mps-1. تعلن براءة الويبو ٢٠١١/٠٦٣٩٠٨A1، براءة الويبو ٢٠١١/٠٦٤٣٢٨A1 وأيضاً براءة الويبو ٢٠١١/٠٦٣٩٠٧A1 عن مشتقات triazolopyridine كمثبطات Mps-1 kinase.

١٥ أعلنت مشتقات Imidazopyridazine لمعالجة أو الوقاية من أمراض مختلفة:

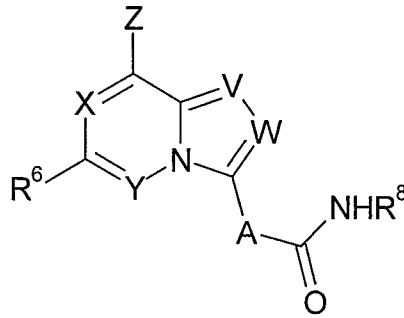
تتعلق براءة الويبو ٢٠٠٧/٠٣٨٣١٤A2 (Bristol-Myers Squibb Company) بمركبات heterocyclic ملتحمة مفيدة كمواد ضابطة kinase، متضمنة تعديل MK2. بصفة خاصة، تتعلق براءة الويبو ٢٠٠٧/٠٣٨٣١٤A2 بمركبات imidazo[1,2-b]pyridazines.

٢٠ تتعلق بالمثل نشرة طلب براءة الاختراع الأمريكية ٢٠٠٨/٠٠٤٥٥٣٦A1 (Bristol-Myers Squibb Company) بمركبات heterocyclic ملتحمة مفيدة كمواد ضابطة kinase، متضمنة تعديل MK2. بصفة خاصة، تتعلق بمركبات imidazo[1,2-b]pyridazines.

تتعلق براءة الويبو ٢٠١٠/٠٤٢٦٩٩A1 (Bristol-Myers Squibb Company) بمركبات heterocyclic ملتحمة مفيدة كمواد ضابطة kinase، تحديداً تعديل CK2. بصفة خاصة، تتعلق براءة الويبو ٢٠١٠/٠٤٢٦٩٩A1 بمركبات imidazo[1,2-b]pyridazines المستبدلة مع مجموعة nitrile في الموضع ٣.

تتعلق براءة الويبو ٢٠٠٧/٠٢٥٠٩٠A2 (Kalypsis, Inc.) بمركبات heterocyclic مفيدة كمثبطات MEK kinase. على نحو محدد، تتعلق براءة الويبو ٢٠٠٧/٠٢٥٠٩٠A2 ضمن غيرها بمركبات imidazo[1,2-b]pyridazines.

تتعلق براءة الويبو ١٩٩٨/٠٨٨٤٧A1 (Pfizer, Inc.) بمركبات heterocyclic مفيدة كمضادات عامل إطلاق corticotrophin (هرمون) CRF (CRH). على نحو محدد، تتعلق براءة الويبو ١٩٩٨/٠٨٨٤٧A1 ضمن غيرها بمركبات imidazo[1,2-b]pyridazines. تكشف براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1 عن مشتقات imidazole ملتحمة كمثبطات Mps-1. من بين مشتقات imidazole الملتحمة المعلنة هناك أيضا مركبات imidazo[1,2-b]pyridazines. على سبيل المثال، تعلن براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1 عن مركبات من الصيغة C1:



C1

التي فيها (X, Y, V, W) هو (-N=, =CR¹-, =N-, -CR⁷=), (-N=, =N-, -CR²=, -), (-N=, =CR¹-, -O-, -N=) أو N=, =CR¹-, =N-, -N=)

R⁸ هو cycloalkyl مستبدل أو غير مستبدل؛ ١٥

Z هو مجموعة متمثلة بواسطة الصيغة -NR³R⁴ أو مجموعة متمثلة بواسطة الصيغة -OR⁵

A هو حلقة aromatic hydrocarbon مستبدلة أو غير مستبدلة، حلقة aromatic heterocyclic مستبدلة أو غير مستبدلة، حلقة hydrocarbon غير aromatic مستبدلة أو غير مستبدلة أو حلقة heterocyclic غير aromatic مستبدلة أو غير مستبدلة؛ ٢٠

R¹, R³, R⁴, R⁵, و R⁶ يمثلون تشكيلة واسعة من البدائل (انظر براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1، مثلاً عنصر الحماية (١)).

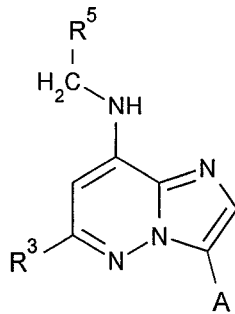
لاحظ مخترعو الاختراع الحالي بشكل مثير للدهشة أن المركبات من الصيغة العامة I حسب الوصف والتحديد هنا تبين نشاط عالي في تثبيط Mps-1 وتبين ثبات أيضي عالي.

لا تصف حالة الفن المعلنة أعلاه مركبات imidazopyridazine من عناصر الحماية ١ إلى ٨، أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلّة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط مماثل، حسب الوصف والتحديد هنا، وكما هو مشار إليه في هذا النص "بمركبات الاختراع الحالي (compounds of the present invention)"، أو نشاطها وثباتها الفارماكولوجي. لقد وجد، بالإضافة إلى الأساس المبني عليه الاختراع الحالي، أن هذه المركبات المذكورة من الاختراع الحالي لها خواص مذهشة ونافعة.

بصفة خاصة، وجد على نحو مثير للدهشة أن مركبات الاختراع الحالي المذكورة تثبط Mps-1 kinase بكفاءة ولهذا قد تستخدم لمعالجة أو الوقاية من أمراض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة أو أمراض يصاحبها نمو خلوي غير متحكم فيه، انقسام خلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة، بصفة خاصة نمو خلوي غير متحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة يسببها Mps-1 kinase، مثلا أورام دموية، أورام صلبة، و/أو الأمراض السرطانية منها، مثلا سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليفاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ، أورام الصدر متضمنة أورام الرئة في خلية غير صغيرة وفي خلية صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام تديبية وأورام أخرى متعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، والسرغومات، و/أو الأمراض السرطانية منها.

٢٠ الوصف العام للاختراع

يوفر الاختراع الحالي مركبات من الصيغة العامة I:

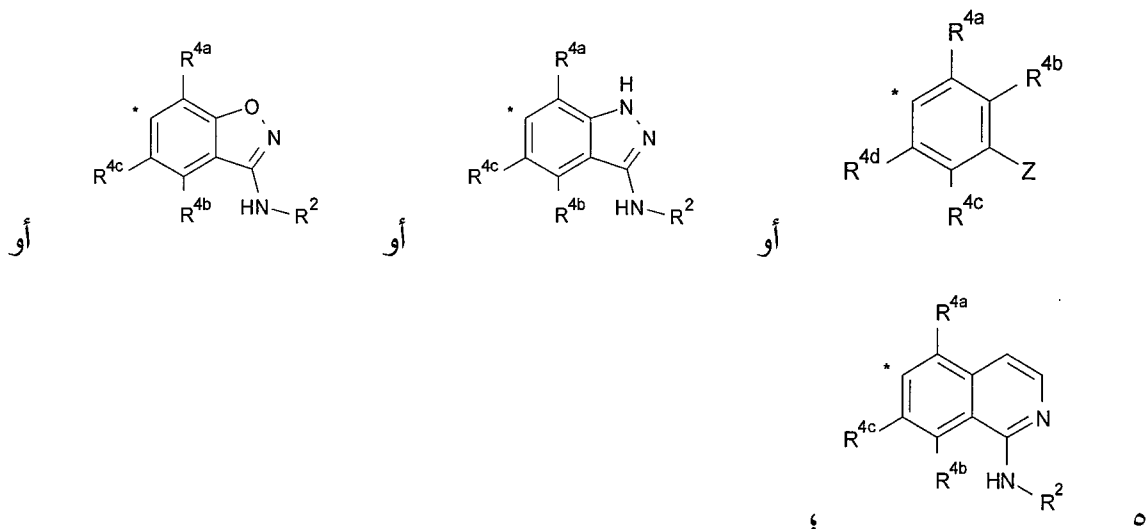


I

التي فيها:

A يمثل:

مجموعة



C₃-C₆- مجموعة أو C₂-C₆-alkynyl- ، C₂-C₆-alkenyl- ، C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-
؛cycloalkyl-

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₃-C₆-cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen ، -OH ، -CN ، C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-
؛halo-C₁-C₆-alkyl- ، alkoxy- ٥

R³ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen ، -CN ، C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy- ،
- ، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl ، -(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl ، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl
-(CH₂)_m- ، (CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ، (CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-C₁-C₆-alkyl- ، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-
C₃- ، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ١٠
C₄-C₈- ، C₂-C₆-alkenyl- ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء ، C₆-cycloalkyl-
، -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl ، -C₁-C₆-alkyl-aryl ، aryl- ، C₂-C₆-alkynyl- ، cycloalkenyl-
-X-(CH₂)_m-C₄-C₈- ، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl ، C₁-C₆-alkyl-X- ، heteroaryl-
، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl ، cycloalkenyl
heterocycloalkenyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkenyl له ١٥
٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-X- ، heteroaryl-X- ، -C(=O)R⁶ ، -C(=O)N(H)R^{6a} ،
، -SR⁶ ، -OR⁶ ، -N(H)C(=O)R⁶ ، -NO₂ ، -N(R^{6a})R^{6b} ، -C(=O)O-R⁶ ، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}
-S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c} ، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂R⁶ ، -S(=O)R⁶
أو مجموعة -S-(CH₂)_n-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy- ، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl ،
heteroaryl- ، aryl-C₁-C₆-alkyl- ، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl
C₂-C₆- ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء ، C₃-C₆-cycloalkyl- ، C₁-C₆-alkyl-
-X-(CH₂)_m- ، C₁-C₆-alkyl-X- ، aryl- ، C₂-C₆-alkynyl- ، C₄-C₈-cycloalkenyl- ، alkenyl-
-X- ، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl ، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl ، C₂-C₆-alkenyl
-X- ، (CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، ٢٥
-C₁-C₆- ، heteroaryl-X- ، aryl-X- ، (CH₂)_m-heterocycloalkenyl لها ٤ إلى ٨ أعضاء)

alkyl-aryl، C_1-C_6 -alkyl-heteroaryl، أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN،
 C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkoxy-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-، HO- C_1-
 C_6 -alkyl-، C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، $-C(=O)R^6$ ،
 -، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ،
 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ،
 -، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ،
 -، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ،
 -، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 -، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^{6a}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ،
 ١٠

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ،
 alkynyl، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧
 أعضاء)، $aryl-C_1-C_6$ -alkyl-، heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-$ ،
 C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkyl-CN، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-،
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_3-C_6 -cycloalkyl-، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-،
 أعضاء، C_2-C_6 -alkenyl-، C_4-C_8 -cycloalkenyl-، C_2-C_6 -alkynyl-، aryl-، أو مجموعة
 heteroaryl-،
 ٢٠

حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl-، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ،
 alkynyl، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 $aryl-C_1-C_6$ -alkyl-، heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ ،
 alkyl، HO- C_1-C_6 -alkyl، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، $-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl،
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $-C_3-C_6$ -cycloalkyl،
 ٢٥
 ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-$ ، $C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $-heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛ R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$ ، $alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$

١٥ حيث يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-aryl-$ أو مجموعة $-heteroaryl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $C(=O)O-R^6$ أو مجموعات $-OH$ ؛ أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $-aryl-$ أو $-heteroaryl-$ ، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

٢٠ $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة $-aryl-$ أو $-heteroaryl-$ المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_2-C_6-alkenyl-$ ، $-heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl-$ ، $-heteroaryl-$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$

- -N(H)C(=O)OR^6 ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(H)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$
 - $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^6$ ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)S(=O)R}^6$ ، -N(H)S(=O)R^6 ، $\text{N(R}^{6c}\text{)C(=O)OR}^6$
 - $\text{-O(C=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -O(C=O)R^6 ، -OR^6 ، $\text{-N=S(=O)(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(R}^{6c}\text{)S(=O)}_2\text{R}^6$
 ، $\text{-S(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -S(=O)N(H)R^6 ، -S(=O)R^6 ، -SR^6 ، O(C=O)OR^6
 - $\text{-S(=O)(=NR}^{6c}\text{)R}^6$ ، $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)R}^6$ ، $\text{-S(=O)}_2\text{R}^6$ ٥
 heterocycloalkyl)S(=O)₂- له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-،
 بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ ١٠

X يمثل $\text{C=CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ أو $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ ، NR^6 ، O ، S(=O)_p ؛

P هو عدد صحيح من صفر، ١ أو ٢؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

١٥ يتعلق الاختراع الحالي إضافيًا بطرق لتحضير المركبات المذكورة، بتركيبات دوائية وياتحادات مشتملة على المركبات المذكورة، باستخدام المركبات المذكورة لتصنيع تركيبة دوائية لمعالجة أو الوقاية من مرض، وكذلك بمركبات وسطية مفيدة في تحضير المركبات المذكورة.

الوصف التفصيلي

يفضل أن يكون للمصطلحات المذكورة في الموضوع الحالي المعاني التالية:

٢٠ يشير المصطلح "ذرة halogen" أو "halo-" إلى ذرة fluorine، chlorine، bromine أو iodine، يفضل ذرة fluorine، chlorine، bromine أو iodine.

يفضل أن يشير المصطلح "C₁-C₆-alkyl" إلى مجموعة hydrocarbon خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ لها ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ ذرات carbon، مثلًا، methyl، ethyl، propyl، butyl، pentyl، hexyl، iso-propyl، iso-butyl، sec-butyl، tert-butyl، iso-neo-، 1,2-dimethylpropyl، 1-ethylpropyl، 1-methylbutyl، 2-methylbutyl، pentyl، 1-، 2-methylpentyl، 3-methylpentyl، 4-methylpentyl، 1,1-dimethylpropyl، pentyl، 2,2-dimethylbutyl، 3,3-dimethylbutyl، 1-ethylbutyl، 2-ethylbutyl، methylpentyl ٢٥

1,1-dimethylbutyl، 2,3-dimethylbutyl، 1,3-dimethylbutyl، أو مجموعة 1,2-dimethylbutyl، أو isomer من ذلك. بالتحديد، يكون للمجموعة المذكورة ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات carbon ("C₁-C₄-alkyl")، مثلا مجموعة methyl، ethyl، propyl، butyl، iso-propyl، iso-butyl، sec-butyl، tert-butyl، بتحديد أكثر ١، ٢ أو ٣ ذرات carbon ("C₁-C₃-alkyl")، مثلا مجموعة methyl، ethyl، n-propyl أو iso-propyl.

يفضل أن يشير المصطلح "halo-C₁-C₆-alkyl" إلى مجموعة hydrocarbon خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ يتحدد فيها المصطلح "C₁-C₆-alkyl" أعلاه، والتي يستبدل فيها ذرة hydrogen واحدة أو أكثر مع ذرة halogen، متماثلة أو مختلفة، مثلا ذرة halogen على حدة. بالتحديد، تكون ذرة halogen المذكورة هي F. تكون مجموعة halo-C₁-C₆-alkyl المذكورة هي، على سبيل المثال، -CF₃، -CHF₂، -CH₂F، -CF₂CF₃، أو -CH₂CF₃.

يفضل أن يشير المصطلح "C₁-C₆-alkoxy" إلى مجموعة hydrocarbon خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ من الصيغة -O-(C₁-C₆-alkyl)، التي يتحدد فيها المصطلح "C₁-C₆-alkyl" أعلاه، مثلا، methoxy، ethoxy، n-propoxy، iso-propoxy، n-butoxy، iso-butoxy، tert-butoxy، sec-butoxy، pentoxy، iso-pentoxy، أو مجموعة n-hexoxy، أو isomer من ذلك.

المصطلح "halo-C₁-C₆-alkoxy" يفضل أن يعني مجموعة C₁-C₆-alkoxy خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ، حسب التحديد أعلاه، التي يستبدل فيها واحدة أو أكثر من ذرات hydrogen، بصورة متماثلة أو مختلفة، بواسطة ذرة halogen. بالتحديد، تكون ذرة halogen المذكورة هي F. تكون مجموعة halo-C₁-C₆-alkoxy المذكورة هي، على سبيل المثال، -OCF₃، -OCHF₂، -OCH₂F، -OCH₂CF₃، أو -OCH₂CF₃.

يفضل أن يشير المصطلح "C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl" إلى مجموعة C₁-C₆-alkyl خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ، حسب التحديد أعلاه، التي فيها تستبدل واحدة أو أكثر من ذرات hydrogen، بصورة متماثلة أو مختلفة، بواسطة مجموعة C₁-C₆-alkoxy، حسب التحديد أعلاه، مثلا مجموعة methoxyalkyl، ethoxyalkyl، propyloxyalkyl، iso-butoxyalkyl، tert-butoxyalkyl، sec-butoxyalkyl، hexyloxyalkyl، iso-pentyloxyalkyl، pentyloxyalkyl، أو isomer منه.

يفضل أن يعني المصطلح "halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl" مجموعة C₁-C₆-alkoxy C₁-C₆-alkyl خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ، حسب التحديد أعلاه، التي تستبدل فيها واحدة أو أكثر من ذرات hydrogen، بصورة متماثلة أو مختلفة، بواسطة ذرة halogen. بالتحديد، تكون ذرة halogen المذكورة هي F. تكون مجموعة halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl المذكورة هي، على سبيل المثال، -CH₂CH₂OCHF₂، -CH₂CH₂OCF₃، -CH₂CH₂OCH₂CF₃، أو -CH₂CH₂OCF₂CF₃.

يفضل أن يشير المصطلح "C₂-C₆-alkenyl" إلى مجموعة hydrocarbon خطية أو متفرعة، أحادية التكافؤ، تحتوي على رابطة مزدوجة واحدة أو أكثر، ولها ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات carbon، بالتحديد ٢ أو ٣ ذرات carbon ("C₂-C₃-alkenyl")، وفي الحالة التي فيها تحتوي مجموعة alkenyl المذكورة على أكثر من رابطة مزدوجة واحدة، قد تعزل الروابط المزدوجة المذكورة من، أو مقترنة مع، بعضها البعض. تكون مجموعة alkenyl المذكورة هي، على سبيل المثال، مجموعة vinyl، allyl، (E)-2-methylvinyl، (Z)-2-methylvinyl، homoallyl، (E)-but-2-enyl، (Z)-but-2-enyl، (E)-but-1-enyl، (Z)-but-1-enyl، (E)-pent-2-enyl، (Z)-pent-2-enyl، (E)-pent-1-enyl، (Z)-pent-1-enyl، (E)-pent-3-enyl، (Z)-pent-3-enyl، (E)-hex-4-enyl، (Z)-hex-4-enyl، (E)-hex-3-enyl، (Z)-hex-3-enyl، (E)-hex-2-enyl، (Z)-hex-2-enyl، (E)-hex-1-enyl، (Z)-hex-1-enyl، 1-methylprop-2-enyl، 2-methylprop-2-enyl، isopropenyl، 2-methylprop-1-enyl، (E)-1-methylprop-1-enyl، (Z)-1-methylprop-1-enyl، 3-methylbut-2-enyl، 2-methylbut-3-enyl، 3-methylbut-3-enyl، 1-methylbut-3-enyl، (E)-2-methylbut-2-enyl، (Z)-2-methylbut-2-enyl، (E)-1-methylbut-2-enyl، (Z)-1-methylbut-2-enyl، methylbut-2-enyl، (E)-3-methylbut-1-enyl، (Z)-3-methylbut-1-enyl، methylbut-1-enyl، (E)-2-methylbut-1-enyl، (Z)-2-methylbut-1-enyl، 1-propylvinyl، 1-ethylprop-1-enyl، 1,1-dimethylprop-2-enyl، methylbut-1-enyl، 2-methylpent-4-enyl، 3-methylpent-4-enyl، 4-methylpent-4-enyl، 1-isopropylvinyl، 1-methylpent-4-enyl، (E)-3-methylpent-3-enyl، (Z)-3-methylpent-3-enyl، methylpent-3-enyl، (E)-2-methylpent-3-enyl، (Z)-2-methylpent-3-enyl، methylpent-3-enyl، (E)-4-methylpent-2-enyl، (Z)-1-methylpent-3-enyl، (E)-4-methylpent-2-enyl، (Z)-4-methylpent-2-enyl.

- (E)-2- ،(Z)-3-methylpent-2-enyl ،(E)-3-methylpent-2-enyl ،methylpent-2-enyl
 (Z)-1- ،(E)-1-methylpent-2-enyl ،(Z)-2-methylpent-2-enyl ،methylpent-2-enyl
 (E)-3- ،(Z)-4-methylpent-1-enyl ،(E)-4-methylpent-1-enyl ،methylpent-2-enyl
 (Z)-2- ،(E)-2-methylpent-1-enyl ،(Z)-3-methylpent-1-enyl ،methylpent-1-enyl
 3-ethylbut- ،(Z)-1-methylpent-1-enyl ،(E)-1-methylpent-1-enyl ،methylpent-1-enyl ٥
 (Z)-3- ،(E)-3-ethylbut-2-enyl ،1-ethylbut-3-enyl ،2-ethylbut-3-enyl ،3-enyl
 (E)-1-ethylbut-2- ،(Z)-2-ethylbut-2-enyl ،(E)-2-ethylbut-2-enyl ،ethylbut-2-enyl
 ،(Z)-3-ethylbut-1-enyl ،(E)-3-ethylbut-1-enyl ،(Z)-1-ethylbut-2-enyl ،enyl
 2-propylprop-2- ،(Z)-1-ethylbut-1-enyl ،(E)-1-ethylbut-1-enyl ،2-ethylbut-1-enyl
 (E)-2- ،1-isopropylprop-2-enyl ،2-isopropylprop-2-enyl ،1-propylprop-2-enyl ،enyl ١٠
 (Z)-1- ،(E)-1-propylprop-1-enyl ،(Z)-2-propylprop-1-enyl ،propylprop-1-enyl
 (E)-1- ،(Z)-2-isopropylprop-1-enyl ،(E)-2-isopropylprop-1-enyl ،propylprop-1-enyl
 ،(E)-3,3-dimethylprop-1-enyl ،(Z)-1-isopropylprop-1-enyl ،isopropylprop-1-enyl
 penta- ،buta-1,3-dienyl ،1-(1,1-dimethylethyl)ethenyl ،(Z)-3,3-dimethylprop-1-enyl
 1,4-dienyl ،hexa-1,5-dienyl ،أو methylhexadienyl. بالتحديد، تكون المجموعة المذكورة ١٥
 هي vinyl أو allyl.

يفضل أن يشير المصطلح "C₂-C₆-alkynyl" إلى مجموعة hydrocarbon خطية أو متفرعة، أحادية التكافؤ التي تحتوي على رابطة ثلاثية واحدة أو أكثر، والتي تحتوي على ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات carbon، بالتحديد ٢ أو ٣ ذرات carbon ("C₂-C₃-alkynyl"). تكون ٢٠
 مجموعة C₂-C₆-alkynyl المذكورة هي، على سبيل المثال، ethynyl ،prop-1-ynyl ،prop-2-ynyl ،but-1-ynyl ،but-2-ynyl ،but-3-ynyl ،pent-1-ynyl ،pent-2-ynyl ،pent-3-ynyl ،pent-4-ynyl ،hex-1-ynyl ،hex-2-ynyl ،hex-3-ynyl ،hex-4-ynyl ،hex-5-ynyl ،1-methylbut-2-ynyl ،1-methylbut-3-ynyl ،2-methylbut-3-ynyl ،methylprop-2-ynyl ،3-methylbut-1-ynyl ،1-ethylprop-2-ynyl ،3-methylpent-4-ynyl ،2-methylpent-4-ynyl ،1-methylpent-3-ynyl ،2-methylpent-3-ynyl ،1-methylpent-4-ynyl ،ynyl ٢٥
 ،methylpent-2-ynyl ،1-methylpent-2-ynyl ،1-methylpent-1-ynyl ،4-methylpent-1-ynyl ،3-methylpent-1-ynyl ،1-ethylbut-3-ynyl ،1-ethylbut-2-ynyl ،2-ethylbut-3-ynyl ،ynyl ،1-propylprop-2-

،2,2-dimethyl-but-3-ynyl ،1-isopropylprop-2-ynyl ،ynyl

.3,3-dimethyl-but-1-ynyl أو 1,1-dimethylbut-2-ynyl ،1,1-dimethylbut-3-ynyl

بالتحديد، تكون مجموعة alkynyl المذكورة هي ethynyl ،prop-1-ynyl، أو prop-2-ynyl.

يفضل أن يشير المصطلح "C₃-C₆-cycloalkyl" إلى مجموعة hydrocarbon مشبعة، أحادية التكافؤ، أحادية أو ثنائية دائرية تحتوي على ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات carbon ("C₃-C₆-cycloalkyl"). تكون مجموعة C₃-C₆-cycloalkyl المذكورة هي، على سبيل المثال، حلقة hydrocarbon أحادية دائرية، مثلا، cyclopropyl، cyclobutyl، cyclopentyl، أو cyclohexyl أو حلقة hydrocarbon ثنائية دائرية.

يفضل أن يشير المصطلح "C₄-C₈-cycloalkenyl" إلى حلقة hydrocarbon أحادية أو ثنائية دائرية، أحادية التكافؤ، تحتوي على ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ ذرات carbon و ١، ٢، ٣ أو ٤ روابط مزدوجة، متحدة أو غير متحدة، قدر ما يسمح حجم حلقة cycloalkenyl المذكور. تكون مجموعة C₄-C₈-cycloalkenyl المذكورة على سبيل المثال، هي حلقة hydrocarbon أحادية دائرية، مثلا، cyclopentenyl، cyclobutenyl، أو cyclohexenyl أو حلقة hydrocarbon ثنائية دائرية، مثلا حلقة cylooctadienyl.

يفضل أن يشير المصطلح "heterocycloalkyl" له ٣ إلى ٧ أعضاء (3- to 7-membered heterocycloalkyl)، إلى حلقة hydrocarbon مشبعة، أحادية التكافؤ، أحادية أو ثنائية دائرية تحتوي على ٢، ٣، ٤، أو ٦ ذرات carbon، وواحدة أو أكثر من مجموعات تحتوي على ذرة مغايرة تتنقى من C(=O)، O، S، S(=O)، S(=O)₂، NR^a، فيها يمثل R^a ذرة hydrogen، أو C₁-C₆-alkyl- أو مجموعة halo-C₁-C₆-alkyl-؛ من الممكن لمجموعات heterocycloalkyl المذكورة أن تتصل مع باقي الجزيء خلال أي واحدة من ذرات carbon أو، عند الوجود، ذرة nitrogen.

بصفة خاصة، يمكن أن يحتوي heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء على ٢، ٣، ٤، أو ٥ ذرات carbon، وواحدة أو أكثر من المجموعات المحتوية على ذرة مغايرة المذكورة أعلاه ("heterocycloalkyl" له ٣ إلى ٦ أعضاء (3- to 6-membered heterocycloalkyl)، بصفة خاصة أكثر يمكن أن يحتوي heterocycloalkyl المذكور على ٤ أو ٥ ذرات carbon، وواحدة أو أكثر من المجموعات المحتوية على ذرة مغايرة المذكورة أعلاه ("heterocycloalkyl" له ٥ إلى ٦ أعضاء (5- to 6-membered heterocycloalkyl)).

بصفة خاصة، بدون تقييد، يمكن أن يكون heterocycloalkyl المذكورة هو حلقة لها ٤ أعضاء، مثل oxetanyl، azetidiny، أو حلقة لها ٥ أعضاء، مثل tetrahydrofuranyl، dioxoliny، pyrrolidiny، imidazolidiny، pyrazolidiny، pyrroliny، أو حلقة لها ٦ أعضاء، مثل tetrahydropyranyl، piperidiny، morpholiny، dithianyl، thiomorpholiny، piperaziny، أو حلقة لها ٧ أعضاء، مثل حلقة diazepanyl، على سبيل المثال. اختياريًا، يمكن أن يكون heterocycloalkyl المذكور ملتحم مع benzo.

يمكن أن يكون heterocyclyl المذكور ثنائي دائري، مثلاً، بدون تقييد، حلقة ٥،٥ أعضاء، مثلاً حلقة hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl، أو حلقة ٥، ٦ أعضاء ثنائية دائرية، مثلاً حلقة hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl، أو على سبيل المثال.

حسب الذكر أعلاه، يمكن أن تكون الحلقة المحتوية على ذرة nitrogen غير مشبعة جزئياً، مثلاً، يمكن أن تحتوي على رابطة مزدوجة واحدة أو أكثر، مثلاً، بدون تقييد، 2,5-dihydro-4H-[1,3,4]thiadiaziny، 1H-pyrroly، 4,5-dihydrooxazolyl، أو حلقة 4H-[1,4]thiaziny، على سبيل المثال، أو، قد يكون ملتحم مع benzo، مثل، بدون تقييد، حلقة dihydroisoquinoliny، على سبيل المثال.

يفضل أن يشير المصطلح "heterocycloalkenyl" له ٤ إلى ٨ أعضاء (4- to 8-membered heterocycloalkyl)، إلى حلقة hydrocarbon غير مشبعة، أحادية التكافؤ، أحادية أو ثنائية دائرية تحتوي على ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ ذرات carbon، وواحدة أو أكثر من مجموعات تحتوي على ذرة مغايرة تتنقى من $C(=O)$ ، O ، S ، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، NR^a ، التي فيها R^a يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، أو مجموعة $halo-C_1-C_6-alkyl$ ؛ من الممكن لمجموعة heterocycloalkenyl المذكورة أن تتصل مع باقي الجزيء خلال أي واحدة من ذرات carbon أو، عند الوجود، ذرة nitrogen. إن أمثلة على heterocycloalkenyl تحتوي على واحدة أو أكثر من روابط مزدوجة، مثلاً، 3H-diaziriny، 2H-pyranyl، 4H-pyranyl، 2,5-dihydro-1H-pyrroly، [1,3]dioxolyl، 4H-[1,3,4]thiadiaziny، 2,5-dihydrofuranyl، 2,3-dihydrofuranyl، 2,3-dihydrothiophenyl، 2,5-dihydrothiophenyl، أو مجموعة 4H-[1,4]thiaziny، أو قد يكون ملتحم مع benzo.

يفضل أن يشير المصطلح "aryl" إلى حلقة hydrocarbon أحادية التكافؤ، aromatic أو aromatic جزئياً، أحادية، أو ثنائية أو ثلاثية دائرية لها ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة carbon (مجموعة "C₆-C₁₄-aryl")، بالتحديد حلقة لها ٦ ذرات carbon (مجموعة "C₆-aryl")، مثلاً مجموعة phenyl، أو مجموعة biphenyl، أو حلقة لها ٩ ذرات carbon (مجموعة "C₉-aryl")، مثلاً مجموعة indanyl أو indenyl، أو حلقة لها ١٠ ذرات carbon (مجموعة "C₁₀-aryl")، مثلاً، مجموعة tetralinyl، dihydronaphthyl، أو naphthyl، أو حلقة لها ١٣ ذرة carbon (مجموعة "C₁₃-aryl")، مثلاً مجموعة fluorenyl، أو حلقة لها ١٤ ذرة carbon (مجموعة "C₁₄-aryl")، مثلاً مجموعة anthranyl.

يفضل أن يشير المصطلح "heteroaryl" إلى نظام حلقة aromatic أحادي التكافؤ، أحادي، ثنائي أو ثلاثي دائري له ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة حلقة ("مجموعة heteroaryl لها ٥ إلى ١٤ ذرة")، بالتحديد ٥ أو ٦ أو ٩ أو ١٠ ذرات، والتي تحتوي على ذرة مغايرة واحدة على الأقل التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، تكون الذرة المغايرة المذكورة مثل oxygen، nitrogen أو sulfur، وإضافة لذلك في كل حالة يمكن أن تكون benzocondensed. بالتحديد، ينتقى heteroaryl من thienyl، furanyl، pyrrolyl، oxazolyl، triazolyl، oxadiazolyl، isothiazolyl، isoxazolyl، pyrazolyl، imidazolyl، thiazolyl، thia-4H-pyrazolyl، إلخ، ومشتقات benzo من ذلك، مثل، benzofuranyl، benzothienyl، benzotriazolyl، benzimidazolyl، benzisoxazolyl، benzoxazolyl، indazolyl، indolyl، isoindolyl، إلخ؛ أو pyridyl، pyridaziny، pyrimidinyl، triazinyl، pyrazinyl، إلخ، ومشتقات benzo من ذلك، مثل، quinolinyl، quinazolinyl، quinazolinyl، phthalazinyl، cinnolinyl، naphthpyridinyl، phenoxazinyl، phenothiazinyl، phenazinyl، acridinyl، carbazolyl، pteridinyl، xanthenyl، أو oxepinyl، إلخ.

بصفة عامة، ومالم يحدد خلاف ذلك، تتضمن شقوق heteroarylic أو heteroarylenic كل الأشكال isomeric الممكنة منها، مثلاً isomers المكانية. لذلك، بالنسبة لبعض الأمثلة التوضيحية غير المقيدة، إن المصطلح pyridinyl أو pyridinylene يتضمن pyridin-2-yl، pyridin-2-ylene، pyridin-3-yl، pyridin-3-ylene، pyridin-4-yl، pyridin-4-ylene أو

يشير المصطلح “C₁-C₆”، حسب الاستخدام خلال النص، مثلا في سياق تعريف “C₁-C₆-alkyl”، “C₁-C₆-haloalkyl”، “C₁-C₆-alkoxy”، أو “C₁-C₆-haloalkoxy” إلى مجموعة alkyl لها عدد محدد من ذرات carbon من ١ إلى ٦، مثلا ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ ذرات carbon. يشير إضافيا المصطلح “C₁-C₆” المذكور إلى أي نطاق فرعي يشتمل عليه، مثلا C₁-C₆، C₁-C₅، C₁-C₄، C₁-C₃، C₁-C₂، C₃-C₄، C₂-C₅، C₁-C₆، C₁-C₃، C₁-C₂، بالتحديد C₁-C₆، C₁-C₅، C₁-C₄، C₁-C₃، C₁-C₂، بالتحديد أكثر C₁-C₄؛ في حالة “C₁-C₆-haloalkyl” أو “C₁-C₆-haloalkoxy” بالتحديد C₁-C₂.

١٥. بطريقة مماثلة، حسب الاستخدام هنا، فإن المصطلح “C₂-C₆”، حسب التحديد خلال هذا النص، مثلاً في سياق تعريف “C₂-C₆-alkenyl” و “C₂-C₆-alkynyl”، يفضل أن يشير إلى مجموعة alkenyl أو مجموعة alkynyl لها عدد محدد من ذرات carbon من ٢ إلى ٦، مثلاً ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ ذرات carbon. من المفهوم أيضاً أن المصطلح “C₂-C₆” المذكور يتكرر كأى نطاق فرعي يشتمل عليه، مثلاً C₂-C₆، C₃-C₅، C₃-C₄، C₂-C₃، C₂-C₄، C₂-C₅؛ بالتحديد C₂-C₃.

إضافة لذلك، حسب الاستخدام هنا، فإن المصطلح “C₃-C₆” كما هو مستخدم خلال هذا النص، مثلاً، في سياق تعريف “C₃-C₆-cycloalkyl”، يشير إلى مجموعة cycloalkyl لها عدد محدد من ذرات carbon من ٣ إلى ٦، مثلاً، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات carbon. يتم فهم إضافياً أن المصطلح “C₃-C₆” المذكور يشير إلى أي نطاق فرعي يشمل المصطلح، مثلاً، C₃-C₆، C₃-C₅، C₄-C₅، C₃-C₄، C₄-C₆، C₅-C₆؛ بالتحديد C₃-C₆.

إن المصطلح "مستبدل (substituted)" يعني أن ذرة hydrogen واحدة أو أكثر على الذرة المحددة تستبدل بمجموعة مختارة من المجموعة المحددة، بشرط ألا يتجاوز تكافؤ الذرة المحددة تحت الظروف الحاضرة، ويؤدي الاستبدال إلى مركب ثابت. يسمح باتحادات البدائل و/أو المتغيرات في حالة إنتاج هذه الاتحادات في مركبات ثابتة.

٢٥ إن المصطلح "مستبدل اختياريًا" (optionally substituted) يعني استبدال اختياري مع المجموعات، الشقوق، أو الأجزاء المحددة.

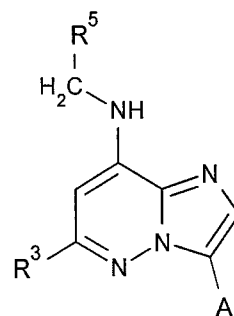
إن بديل نظام حلقة يعني بديل متصل مع نظام حلقة aromatic أو غير aromatic، على سبيل المثال، يستبدل hydrogen متاح على نظام الحلقة.

حسب الاستخدام هنا، يشير المصطلح "مجموعة تاركة (leaving group)" إلى ذرة أو مجموعة ذرات يتم استبدالها في تفاعل كيميائي كأنواع مستقرة تأخذ معها electrons الارتباط. يفضل أن تنتقى المجموعة التاركة من المجموعة المتكونة من: halo، بالتحديد chloro، bromo أو iodo، methanesulfonyloxy، p-toluenesulfonyloxy، trifluoromethanesulfonyloxy، nonafluorobutanesulfonyloxy، (4-bromo- (4-nitro-benzene)sulfonyloxy، (benzene)sulfonyloxy، (2-nitro-benzene)-sulfonyloxy، (4-isopropyl-benzene)sulfonyloxy، (2,4,6-tri-isopropyl-benzene)-sulfonyloxy، (2,4,6-trimethyl-benzene)sulfonyloxy، (4-tertbutyl- (4-methoxy-benzene)sulfonyloxy، benzenesulfonyloxy، (benzene)sulfonyloxy و (4-methoxy-benzene)sulfonyloxy.

حسب الاستخدام هنا، فإن المصطلح "مرة واحدة أو أكثر (one or more times)"، مثلا في تعريف البدائل من المركبات من الصيغة العامة من الاختراع الحالي، يشير إلى "مرة، مرتين، ثلاث مرات، أربع مرات أو خمس مرات، بالتحديد مرة واحدة، مرتين، ثلاث مرات أو أربع مرات، بتحديد أكثر مرة واحدة، مرتين أو ثلاث مرات، الأكثر تحديدا مرة واحدة أو مرتين".
عندما يستخدم الشكل العام للمصطلح من مركبات، أملاح، أشكال المتعددة، hydrates، مواد منحلة، إلخ، فإن هذا يعني أيضا مركب فردي، ملح، شكل متعدد، isomer، hydrate، مادة منحلة، إلخ.

إن "مركب ثابت (stable compound) أو "بناء ثابت (stable)" يعني مركب قوي إلى حد كاف للصمود ضد العزل إلى درجة مفيدة من النقاء من خليط تفاعل، وصياغته في عامل علاجي فعال.

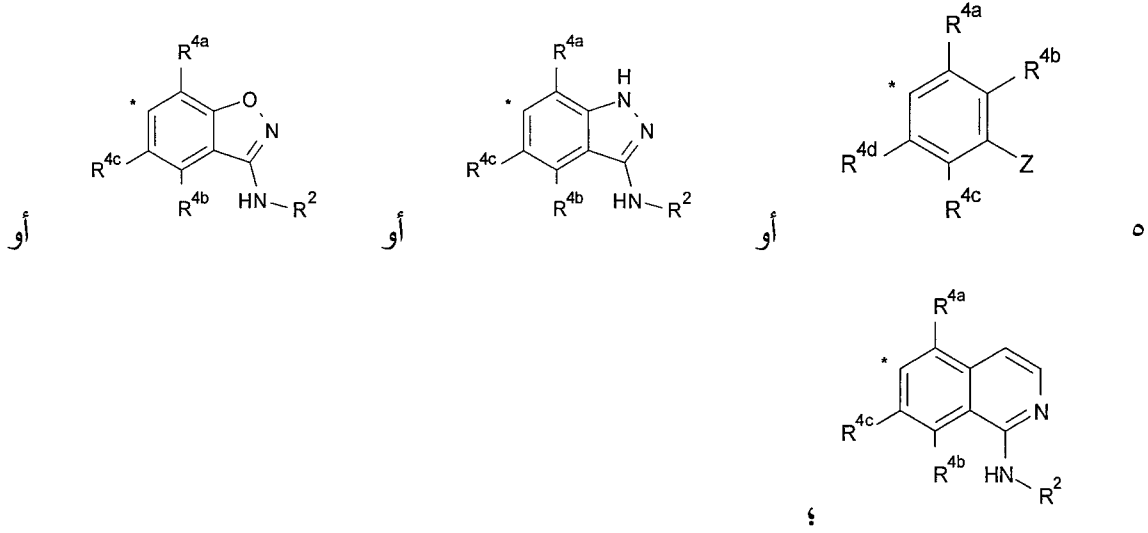
طبقا لجانب أول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة I:



التي فيها:

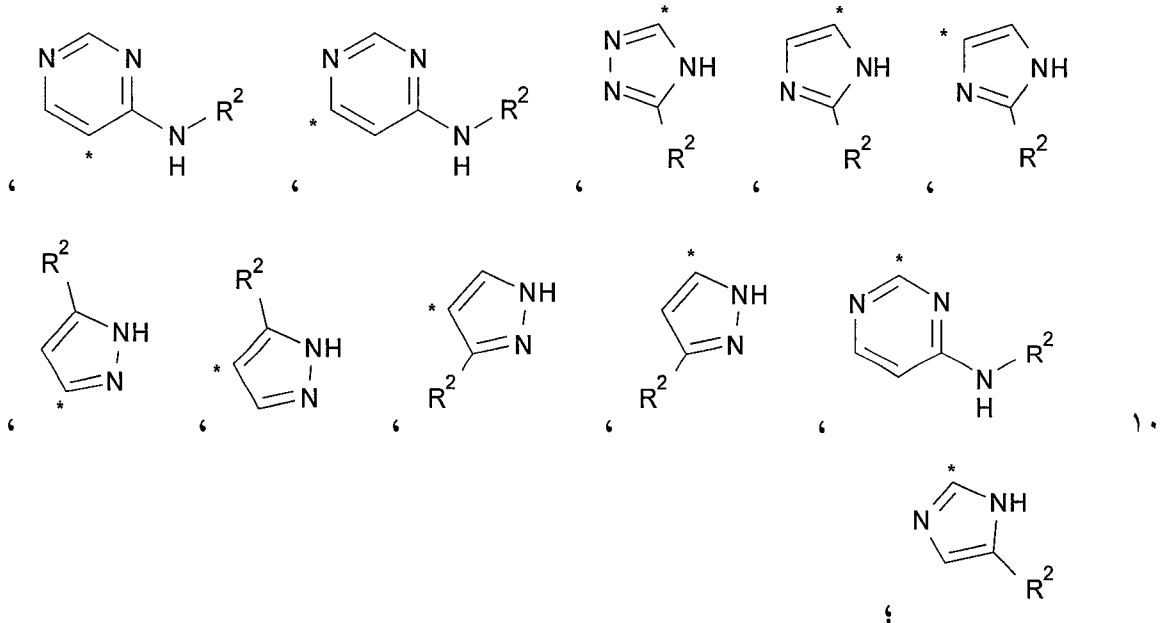
A يمثل:

مجموعة



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تتنقى من



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء.

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$

$alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-$

C₃-C₆- مجموعة أو C₂-C₆-alkynyl-، C₂-C₆-alkenyl-، C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-
؛cycloalkyl-

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₃-C₆-cycloalkyl- بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،
٣ أو ٤ مجموعات تنتقى من: halogen، -OH، -CN، -C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-،
؛halo-C₁-C₆-alkyl- ٥

R³ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-،
-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl
-(CH₂)_m-، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء،
(heterocycloalkenyl) له ٤ إلى ٨ أعضاء، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-،
C₃-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkyl- ١٠
C₄-C₈-، C₂-C₆-alkenyl-، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء،
-C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، -C₁-C₆-alkyl-aryl، -aryl-، C₂-C₆-alkynyl-، cycloalkenyl-
-X-(CH₂)_m-C₄-C₈-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، C₁-C₆-alkyl-X-، heteroaryl-
-X-، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، cycloalkenyl
heterocycloalkenyl)-X-(CH₂)_m، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء، ١٥
-، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)R⁶، heteroaryl-X-، aryl-X-، (٨ أعضاء)،
-، -SR⁶، -OR⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، C(=O)N(R^{6a})R^{6b}
-S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂R⁶، S(=O)R⁶
أو مجموعة S-(CH₂)_n-heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkoxy-، C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl-،
heteroaryl-، aryl-C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl
C₂-C₆-، heterocycloalkyl) لها ٣ إلى ٧ أعضاء،
-X-(CH₂)_m-، C₁-C₆-alkyl-X-، aryl-، C₂-C₆-alkynyl-، C₄-C₈-cycloalkenyl-، alkenyl-
-X-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، C₂-C₆-alkenyl
-X-، heterocycloalkyl)-X-(CH₂)_m، (CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ٢٥
C₁-C₆-، heteroaryl-X-، aryl-X-، (٨ أعضاء)، heterocycloalkenyl) لها ٤ إلى ٨ أعضاء

alkyl-aryl-، C₁-C₆-alkyl-heteroaryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R⁷؛

R^{4a}، R^{4b}، R^{4c}، R^{4d}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، HO-C₁-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-، C₁-C₆-alkyl-، -C(=O)R⁶، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₆-alkyl- ٥
-، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، N(H)C(=O)R⁶
-، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶
-، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، N(H)S(=O)₂R⁶
-، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ١٠
-، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R^{6a}، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
؛ S(=O)(=NR^{6c})R⁶

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، heterocycloalkyl- (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-، halo-C₁-C₆-alkyl-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، aryl-C₁-C₆-alkyl- ١٥
، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-CN، HO-C₁-C₆-alkyl-، alkyl-، heterocycloalkyl- (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، C₃-C₆-cycloalkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₂-C₆-alkenyl-، C₄-C₈-cycloalkenyl-، C₂-C₆-alkynyl-، aryl- أو مجموعة heteroaryl-؛

حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، heterocycloalkyl- (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-، halo-C₁-C₆-alkyl-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، aryl-C₁-C₆-alkyl- ٢٠
، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-CN، HO-C₁-C₆-alkyl-، alkyl-، heterocycloalkyl- (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، C₃-C₆-cycloalkyl-، C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₄-C₈-cycloalkenyl-، aryl- أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R⁸؛ ٢٥

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، $HO-C_1$ ، C_1-C_6 -alkoxy، $-CN$ ، أو ذرة halogen، أو $HO-C_1-C_6$ -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl، $halo-C_1-C_6$ -alkyl، $alkyl-C_1-C_6$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $aryl-C_1-C_6$ -alkyl، أو مجموعة $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl، $alkoxy-C_1-C_6$ -alkyl، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $alkoxy-C_1-C_6$ -alkyl، $alkyl-C_1-C_6$ ، $HO-C_1-C_6$ -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl، $halo-C_1-C_6$ -alkyl، $alkyl-C_1-C_6$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ١٠

حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkoxy، $aryl$ ، أو مجموعة $heteroaryl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy، $-C(=O)O-R^6$ أو مجموعات $-OH$ ؛ أو ١٥

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $aryl$ أو $heteroaryl$ ، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر: ٢٠

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة $aryl$ أو $heteroaryl$ المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، C_1-C_6 -alkoxy، C_1-C_6 -alkyl، $HO-C_1-C_6$ -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl، $halo-C_1-C_6$ -alkyl، $alkyl-C_1-C_6$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$ ٢٥

- -N(H)C(=O)OR^6 ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(H)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$
 - $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^6$ ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)S(=O)R}^6$ ، -N(H)S(=O)R^6 ، $\text{N(R}^{6c}\text{)C(=O)OR}^6$
 - $\text{-O(C=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -O(C=O)R^6 ، -OR^6 ، $\text{-N=S(=O)(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(R}^{6c}\text{)S(=O)}_2\text{R}^6$
 - $\text{-S(=O)}_2\text{R}^6$ ، $\text{-S(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -S(=O)N(H)R^6 ، -S(=O)R^6 ، -SR^6 ، O(C=O)OR^6
 - $\text{-S(=O)}_2\text{-}$ مجموعة أو $\text{-S(=O)(=NR}^{6c}\text{)R}^6$ ، $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{S(=O)}_2\text{N(H)R}^6$ ٥
- (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

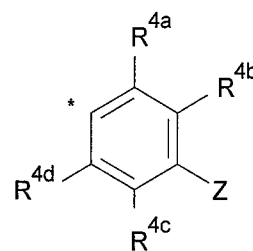
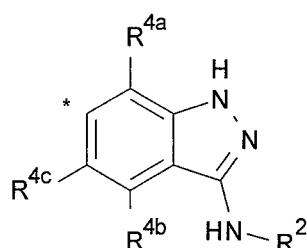
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ ١٠

X يمثل S(=O)_p ، O، NR^6 ، $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ أو $\text{C=CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ ؛

P هو عدد صحيح من صفر، ١ أو ٢.

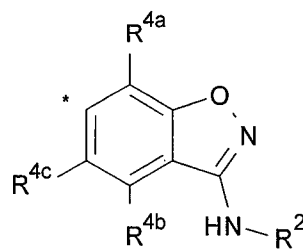
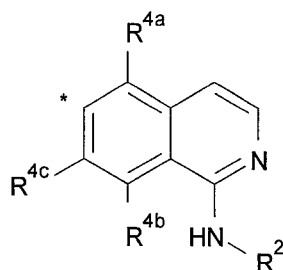
حسب التحديد أعلاه، يمثل A:

مجموعة



أو

١٥

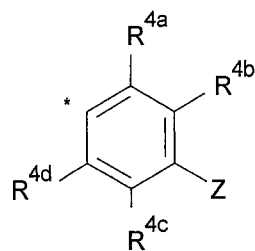


أو

أو

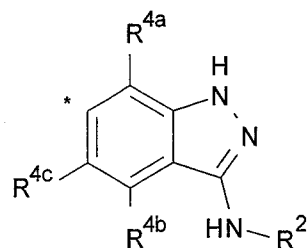
حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء.

في تجسيد مفضل يمثل A:



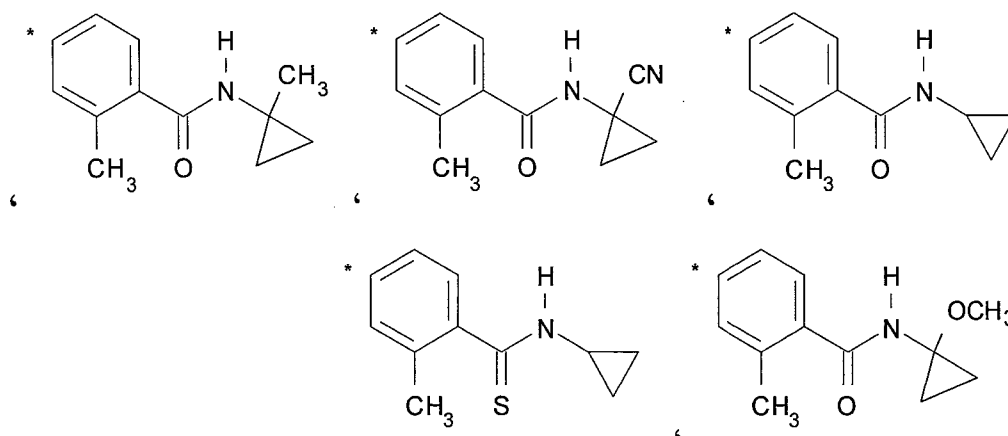
مجموعة

في تجسيد مفضل آخر يمثل A:



مجموعة

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث ينتقى A من المجموعة المتكونة من:



حسب التحديد أعلاه، يمثل R^2 ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، أو $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ أو مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$.

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تنتقى من: $halogen$ ، $-OH$ ، $-CN$ ، C_1-C_6- ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$.

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

R^2 يمثل مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ ،

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ،

$C_1-C_6-alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$. ٥

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

R^2 يمثل مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ،

$C_1-C_6-alkoxy$. ١٠

يفضل أن تكون مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ هي مجموعة $cyclopropyl$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

R^2 يمثل مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

مجموعة أو مجموعتين تتنقى من: -CN، $C_1-C_3-alkyl$ ، $C_1-C_3-alkoxy$. ١٥

يفضل أن تكون مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ هي مجموعة $cyclopropyl$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

R^2 يمثل مجموعة $cyclopropyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $cyclopropyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

٣، أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkoxy$. ٢٠

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

R^2 يمثل مجموعة $cyclopropyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $cyclopropyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

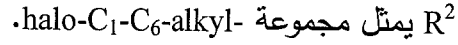
مجموعة أو مجموعتين تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkoxy$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث: ٢٥

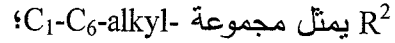
R^2 يمثل مجموعة $cyclopropyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة cyclopropyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة أو مجموعتين تتنقى من: halogen، -CN، -C₁-C₃-alkyl، -C₁-C₃-alkoxy.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



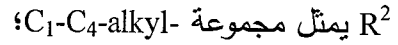
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₆-alkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

٣ أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، -C₁-C₆-alkoxy.

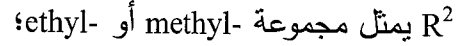
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₄-alkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

٣ أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، -C₁-C₄-alkoxy.

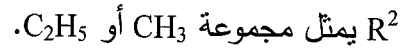
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



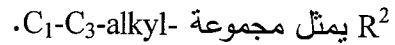
حيث تستبدل اختياريًا مجموعة methyl- أو ethyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١٥

١، ٢، أو ٣ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₃-alkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

أو ٣ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، -C₁-C₃-alkoxy.

يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

R³ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، -

-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، ٢٥

heterocycloalkyl)-(CH₂)_m، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،

heterocycloalkenyl)-(CH₂)_m له ٤ إلى ٨ أعضاء، -aryl-C₁-C₆-alkyl، -heteroaryl-C₁-

halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆- , R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- , halo-C₁-C₆-alkyl- , C₆-alkyl-
 , C₂-C₆-alkenyl- , heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء , C₃-C₆-cycloalkyl- , alkyl-
 -C₁-C₆-alkyl- , -C₁-C₆-alkyl-aryl , aryl- , C₂-C₆-alkynyl- , C₄-C₈-cycloalkenyl-
 -X-(CH₂)_m-C₄- , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl , C₁-C₆-alkyl-X- , heteroaryl- , heteroaryl
 -X- , -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl , C₈-cycloalkenyl ٥
 (CH₂)_m (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء) , heterocycloalkenyl)-X-(CH₂)_m له ٤
 إلى ٨ أعضاء) , aryl-X- , heteroaryl-X- , C(=O)R⁶ , -C(=O)N(H)R^{6a} ,
 -SR⁶ , -OR⁶ , -N(H)C(=O)R⁶ , -NO₂ , -N(R^{6a})R^{6b} , -C(=O)O-R⁶ , -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} , -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c} , -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b} , -S(=O)₂R⁶ , -S(=O)R⁶
 ١٠ أو مجموعة -S-(CH₂)_n-(heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختاريا C₁-C₆-alkoxy- , C₁-C₆-alkyl- , -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl ,
 heteroaryl- , aryl-C₁-C₆-alkyl- , -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl
 C₂-C₆- , heterocycloalkyl- لها ٣ إلى ٧ أعضاء , C₃-C₆-cycloalkyl- , C₁-C₆-alkyl-
 -X-(CH₂)_m- , C₁-C₆-alkyl-X- , aryl- , C₂-C₆-alkynyl- , C₄-C₈-cycloalkenyl- , alkenyl-
 -X- , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl , -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl , C₂-C₆-alkenyl ١٥
 X- , -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , -X-(CH₂)_m (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء) ,
 -(CH₂)_m-(heterocycloalkenyl لها ٤ إلى ٨ أعضاء) , aryl-X- , heteroaryl-X- , C₁-C₆-
 alkyl-aryl , C₁-C₆-alkyl-heteroaryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة ، بصورة متماثلة أو
 مختلفة ، مع ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ أو ٥ مجموعات R⁷؛

٢٠ في تجسيد مفضل ، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I ، أعلاه ، حيث:

R³ يمثل C₁-C₆-alkyl-X- , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl , -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-
 cycloalkenyl , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl , -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , -X-(CH₂)_m-
 (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء) , -X-(CH₂)_m-(heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨
 أعضاء) , aryl- , heteroaryl- , aryl-X- أو مجموعة heteroaryl-X-؛

٢٥ حيث يستبدل اختاريا C₁-C₆-alkyl-X- , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl , -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-
 cycloalkenyl , -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl , -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , -X-(CH₂)_m-
 (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء) , -X-(CH₂)_m-(heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨

أعضاء)، aryl-، heteroaryl-، aryl-X- أو مجموعة heteroaryl-X- المذكورين، بصورة متماثلة أو مختلفة مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R^7 .

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو C_1-C_6 -alkoxy-، $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_m-$ ، $-(CH_2)_m-C_4-C_8$ -cycloalkenyl، heteroaryl-، heteroaryl-X-، aryl-X-، aryl- ٥
 $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkenyl) له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-، C_3-C_6 -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛
 $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة $-(CH_2)_n-S-$ heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkoxy-، aryl-، aryl-X-، heteroaryl-X- أو مجموعة heteroaryl- بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 . ١٠

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_m-C_4-C_8$ -cycloalkenyl، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkenyl) له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-، heteroaryl-، aryl-X-، heteroaryl-X-، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة $-(CH_2)_n-S-$ heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛ ١٥

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-، aryl-X-، heteroaryl-X- أو مجموعة heteroaryl- المذكورين، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R^7 .

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^3 يمثل مجموعة aryl-، C_1-C_6 -alkyl-aryl، $-C_1-C_6$ -alkyl-aryl، aryl-X-، heteroaryl-X-، heteroaryl-، ٢٠
 C_1-C_6 -alkyl-heteroaryl، heteroaryl حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-، aryl-X-، heteroaryl-X-، heteroaryl-، C_1-C_6 -alkyl-aryl أو مجموعة C_1-C_6 -alkyl-heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^7 .

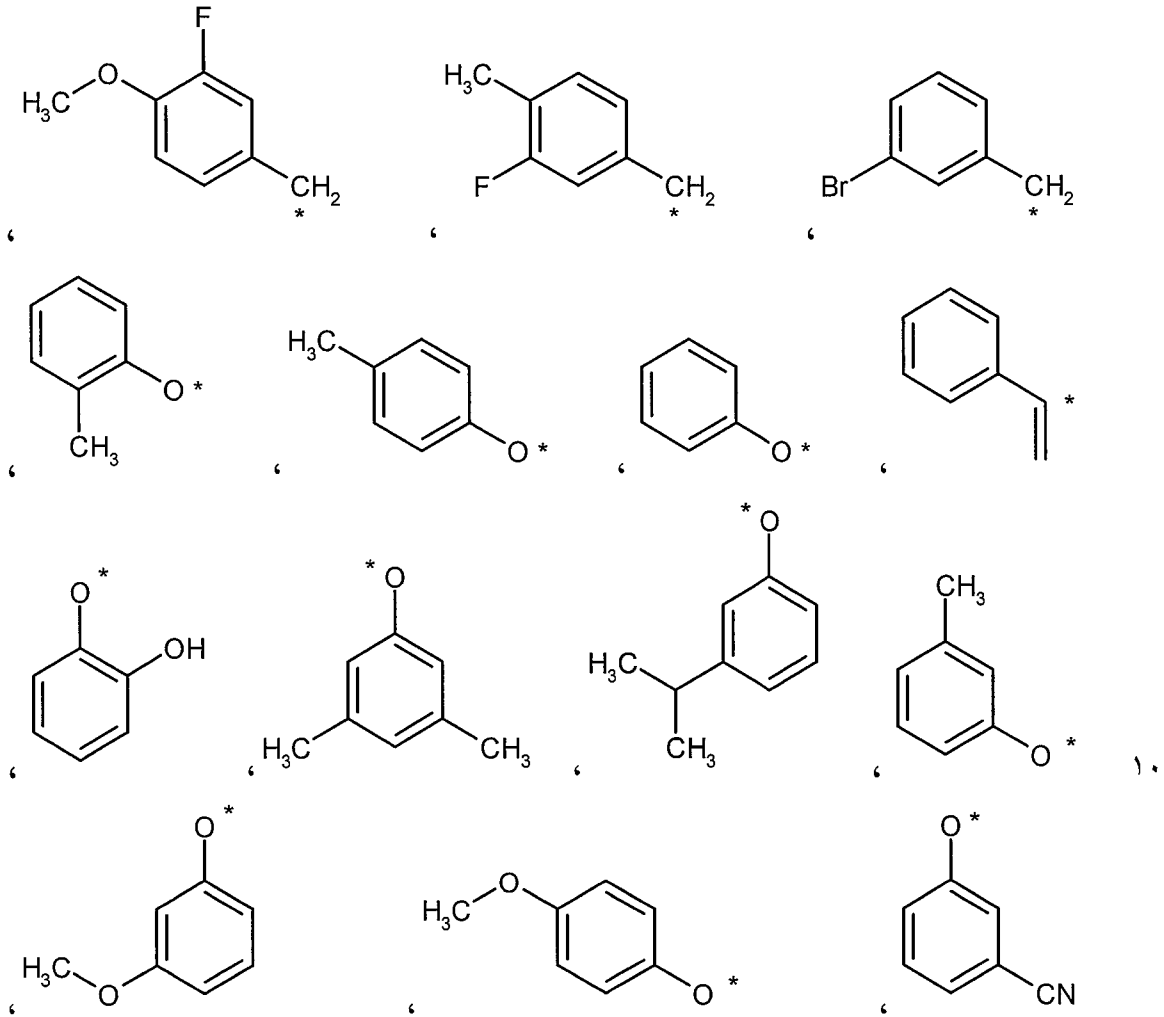
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

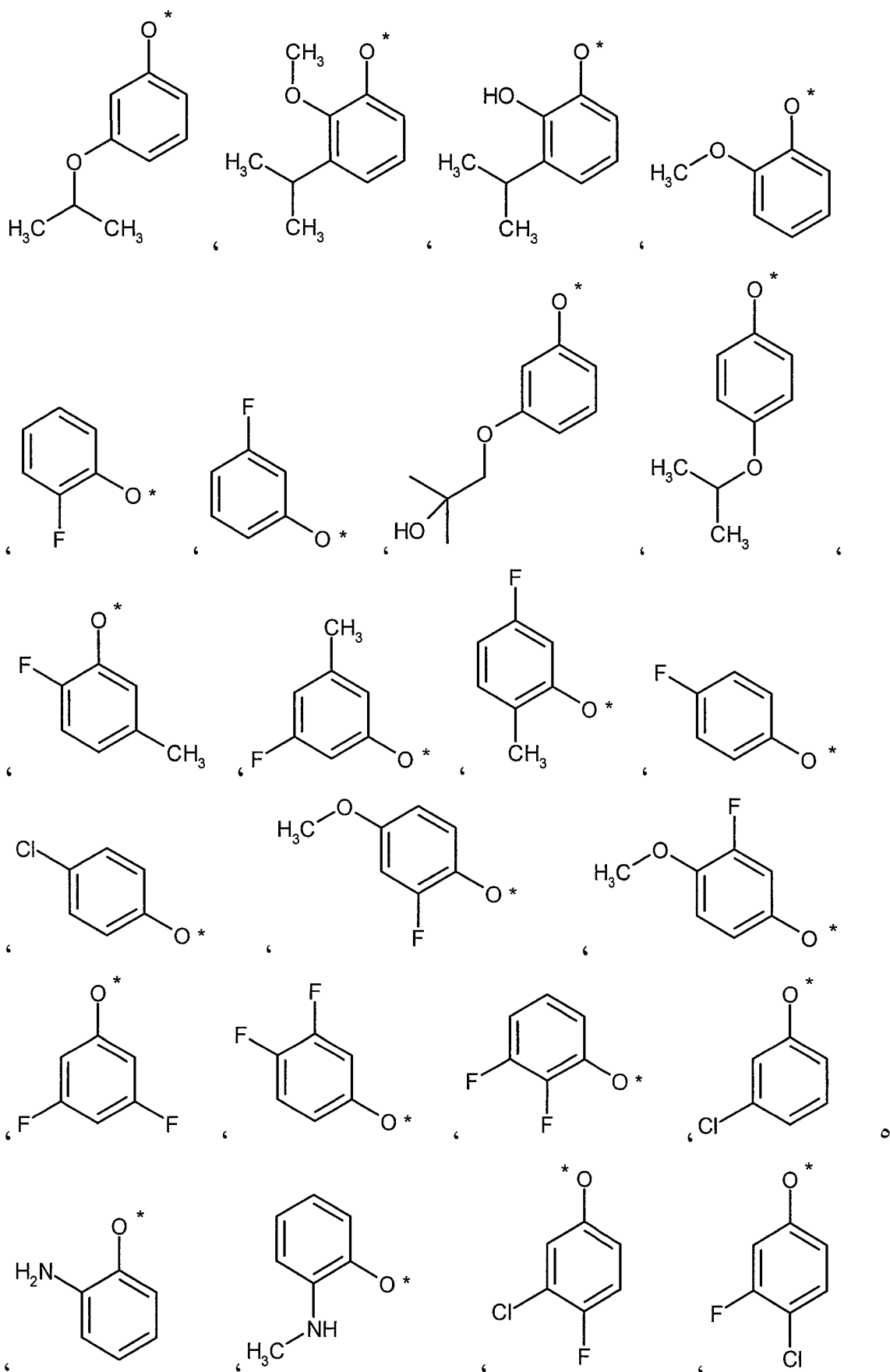
R^3 يمثل مجموعة aryl-X- مستبدلة أو غير مستبدلة، أو مجموعة heteroaryl-X- مستبدلة ٢٥
أو غير مستبدلة.

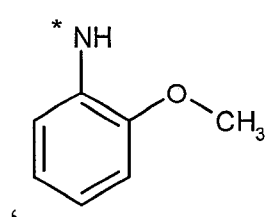
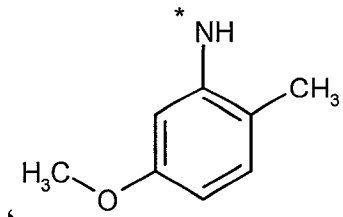
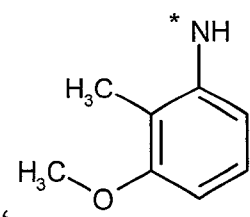
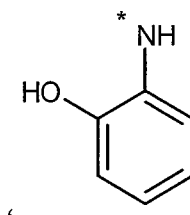
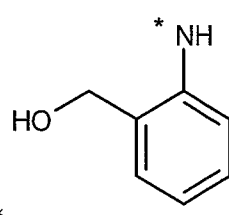
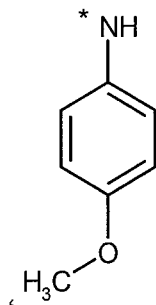
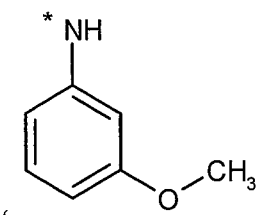
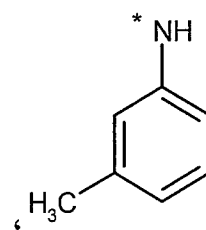
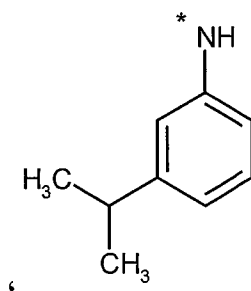
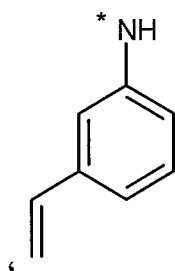
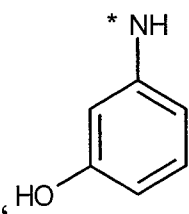
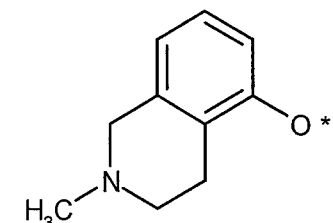
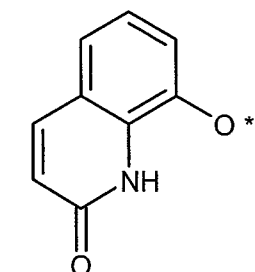
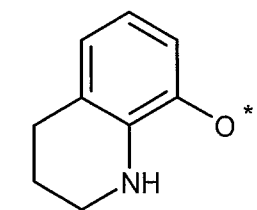
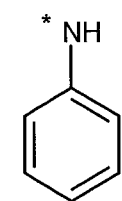
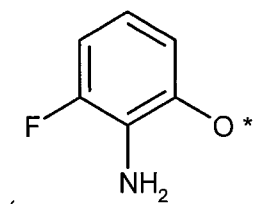
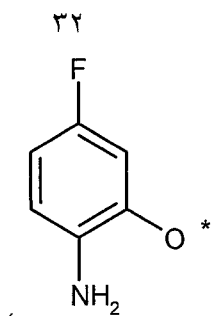
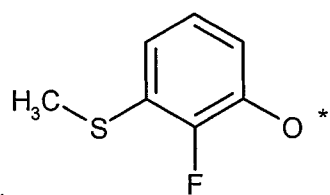
تكون مجموعة aryl-X- مفضلة هي phenyl-X-.

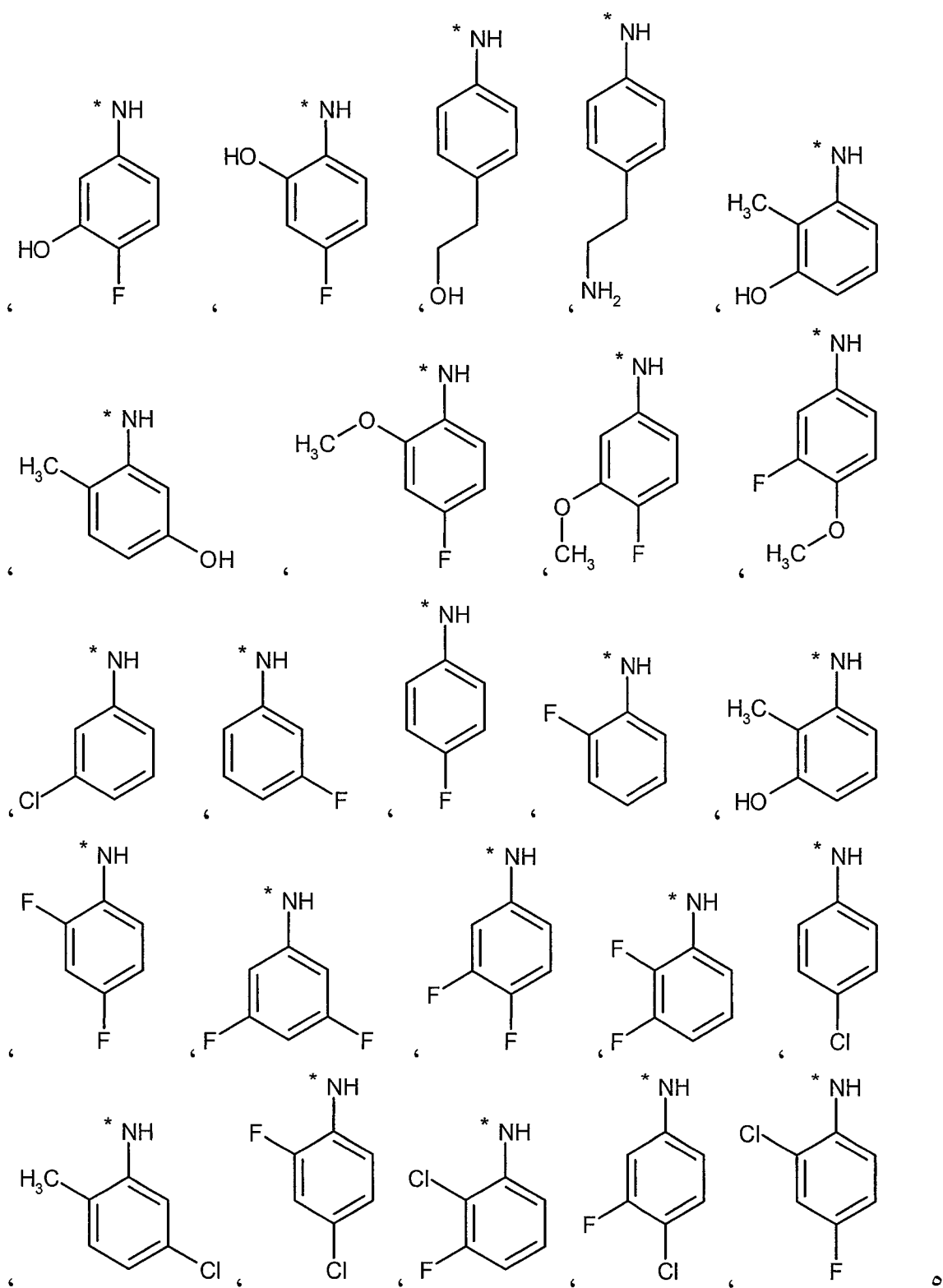
إن مجموعات heteroaryl-X- مفضلة هي thienyl-X-، pyridyl-X-، quinoliny-X-، pyrazyl-X- و triazyl-X-، imidazyl-X-، pyrazinyl-X-.

يُستبدل اختياريًا R^3 ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 .
 في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يُستبدل اختياريًا R^3 ،
 بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة أو مجموعتين R^7 .
 في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يُنتقى R^3 من
 المجموعة المتكونة من:

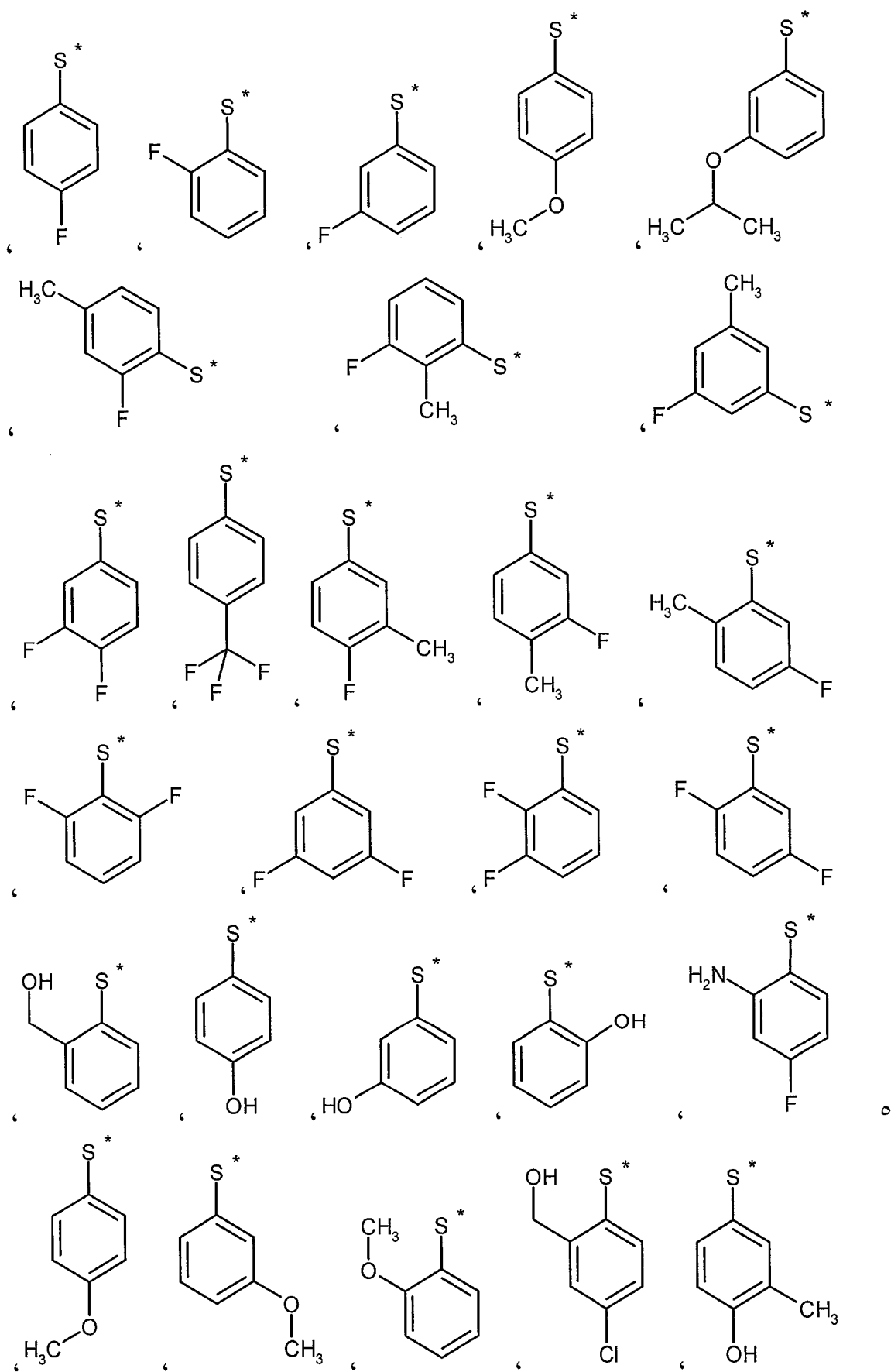












R^{4d} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4a} كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkoxy-$ ، $C_1-C_6-alkyl-$ ، $-CN$

- halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، HO-C₁-C₆-alkyl-
- ، -NO₂ ، -N(R^{6a})R^{6b} ، -C(=O)O-R⁶ ، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -C(=O)N(H)R^{6a} ، C(=O)R⁶
- ، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -N(R^{6c})C(=O)R⁶ ، N(H)C(=O)R⁶
- ، -N(R^{6c})S(=O)R⁶ ، -N(H)S(=O)R⁶ ، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶ ، -N(H)C(=O)OR⁶
- ، -O(C=O)R⁶ ، -OR⁶ ، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ ، N(H)S(=O)₂R⁶ ٥
- ، -S(=O)N(H)R⁶ ، -S(=O)R⁶ ، -SR⁶ ، -O(C=O)OR⁶ ، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}
- ، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂N(H)R^{6a} ، -S(=O)₂R⁶ ، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
- ؛ -S(=O)(=NR^{6c})R⁶

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، حيث

١٠ R^{4d}، R^{4c}، R^{4a} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4b} يمثل ذرة hydrogen، ذرة halogen، أو مجموعة C₁-C₆-alkyl.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^{4d}، R⁴، R^{4b} يمثل ذرة hydrogen، و

- ، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -O(C=O)R⁶ ، -OR⁶ ، C₁-C₆-alkyl- ، halogen ذرة R^{4a}
- ، -S(=O)₂R⁶ ، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)N(H)R⁶ ، -S(=O)R⁶ ، -SR⁶ ، O(C=O)OR⁶ ١٥
- ، -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ أو مجموعة -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ، S(=O)₂N(H)R^{6a}

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^{4d}، R^{4c}، R^{4b} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4a} يمثل ذرة halogen، C₁-C₆-alkyl- أو مجموعة -OR⁶.

٢٠ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

- R^{4d}، R^{4c}، R^{4b}، R^{4a} كل على حدة، يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة
- ، halo-C₁-C₆-alkoxy- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy- ، C₁-C₆-alkyl- ، -OH ، -CN
- C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆- ، NC-C₁-C₆-alkyl- ، HO-C₁-C₆-alkyl- ، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-
- ، alkyl- ، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-؛ بشرط ألا تكون واحدة على الأقل من

٢٥ المجموعتين R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4a} و R^{4d} ، على حدة، hydrogen أو halogen، أو مجموعة -CN، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، halo-C₁-C₆-alkyl أو halo-C₁-C₆-alkoxy.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4a} و R^{4d} ، على حدة، hydrogen أو ذرة ٥ halogen، أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، أو halo-C₁-C₆-alkyl.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4a} و R^{4d} hydrogen. في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4b} و R^{4c} ، كل على حدة، hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -CN، -OH، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، بشرط ألا تكون واحد على الأقل من المجموعتين R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4b} و R^{4c} كل على حدة، hydrogen أو ١٠ مجموعة -C₁-C₆-alkyl، بشرط ألا تكون واحد على الأقل من المجموعتين R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل R^{4b} و R^{4c} كل على حدة، hydrogen أو مجموعة -C₁-C₄-alkyl، بشرط ألا تكون واحد على الأقل من المجموعتين R^{4b} و R^{4c} هي ذرة ١٥ hydrogen.

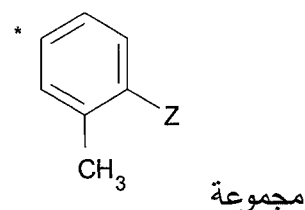
في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل واحد من R^{4b} و R^{4c} ذرة hydrogen بينما يمثل الآخر مجموعة تتنقى من: halo-، -CN، -OH، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، halo-، -NC، -HO-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، halo-C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، و halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي يمثل واحد من R^{4b} و R^{4c} ذرة hydrogen بينما ٢٠ يمثل الآخر مجموعة تتنقى من: halo-، -CN، -OH، -C₁-C₆-alkyl، و -C₁-C₆-alkoxy.

في تجسيد مفضل آخر من الاختراع الحالي سواء: R^{4b} = -C₁-C₄-akyl و R^{4c} = hydrogen؛ أو: R^{4b} = hydrogen و R^{4c} = -C₁-C₄-akyl.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

٢٥ A يمثل:



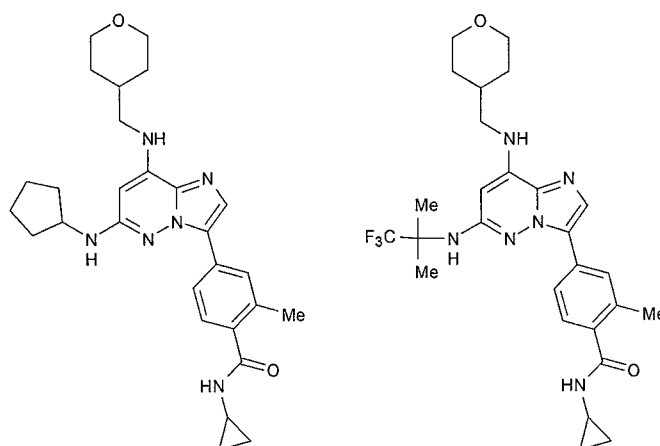
حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛ و

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$.

يفضل أن يمثل Z مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$.

٥ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث تستثنى

المركبات التالية (الموضحة بالتحديد في براءة الويبو ١٣٧٢٩A1/٢٠١١).



يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1 - C_6 -alkyl-، $-(CH_2)_n$ - C_2 - C_6 -alkenyl،

١٠ $-(CH_2)_m$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl، $-(CH_2)_n$ - C_2 - C_6 -alkynyl، $-(CH_2)_m$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl، heterocycloalkyl-،

إلى ٧ أعضاء)، aryl- C_1 - C_6 -alkyl-، heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl-، halo- C_1 - C_6 -alkyl-،

C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -، $-C_1$ - C_6 -alkyl-CN، HO- C_1 - C_6 -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1 - C_6 -alkyl-،

alkyl-، halo- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl-، C_3 - C_6 -cycloalkyl-، heterocycloalkyl-،

إلى ٧ أعضاء، C_2 - C_6 -alkenyl-، C_4 - C_8 -cycloalkenyl-، C_2 - C_6 -alkynyl-، aryl-، أو

١٥ مجموعة heteroaryl-؛

حيث يستبدل اختياريًا C_1 - C_6 -alkyl-، $-(CH_2)_n$ - C_2 - C_6 -alkenyl،

$-(CH_2)_m$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl، $-(CH_2)_n$ - C_2 - C_6 -alkynyl، heterocycloalkyl-،

إلى ٧ أعضاء)، aryl- C_1 - C_6 -alkyl-، heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl-، halo- C_1 - C_6 -alkyl،

-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-, -C₁-C₆-alkyl-CN, -HO-C₁-C₆-alkyl, -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl
 alkyl, -heterocycloalkyl, -C₃-C₆-cycloalkyl, -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl له ٣
 إلى ٧ أعضاء، -C₄-C₈-cycloalkenyl، -aryl، أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو
 مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R⁸؛

٥ في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl، -(CH₂)_m- heterocycloalkyl له ٣
 إلى ٧ أعضاء)، -aryl أو -heteroaryl؛

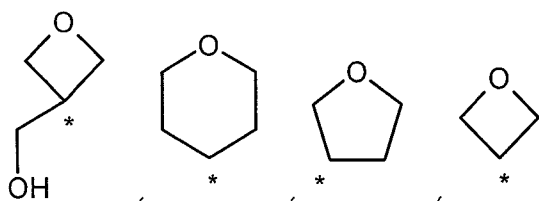
حيث تستبدل اختياريًا مجموعة -C₁-C₆-alkyl، -(CH₂)_m- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧
 أعضاء)، -aryl أو -heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات
 R⁸. ١٠

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

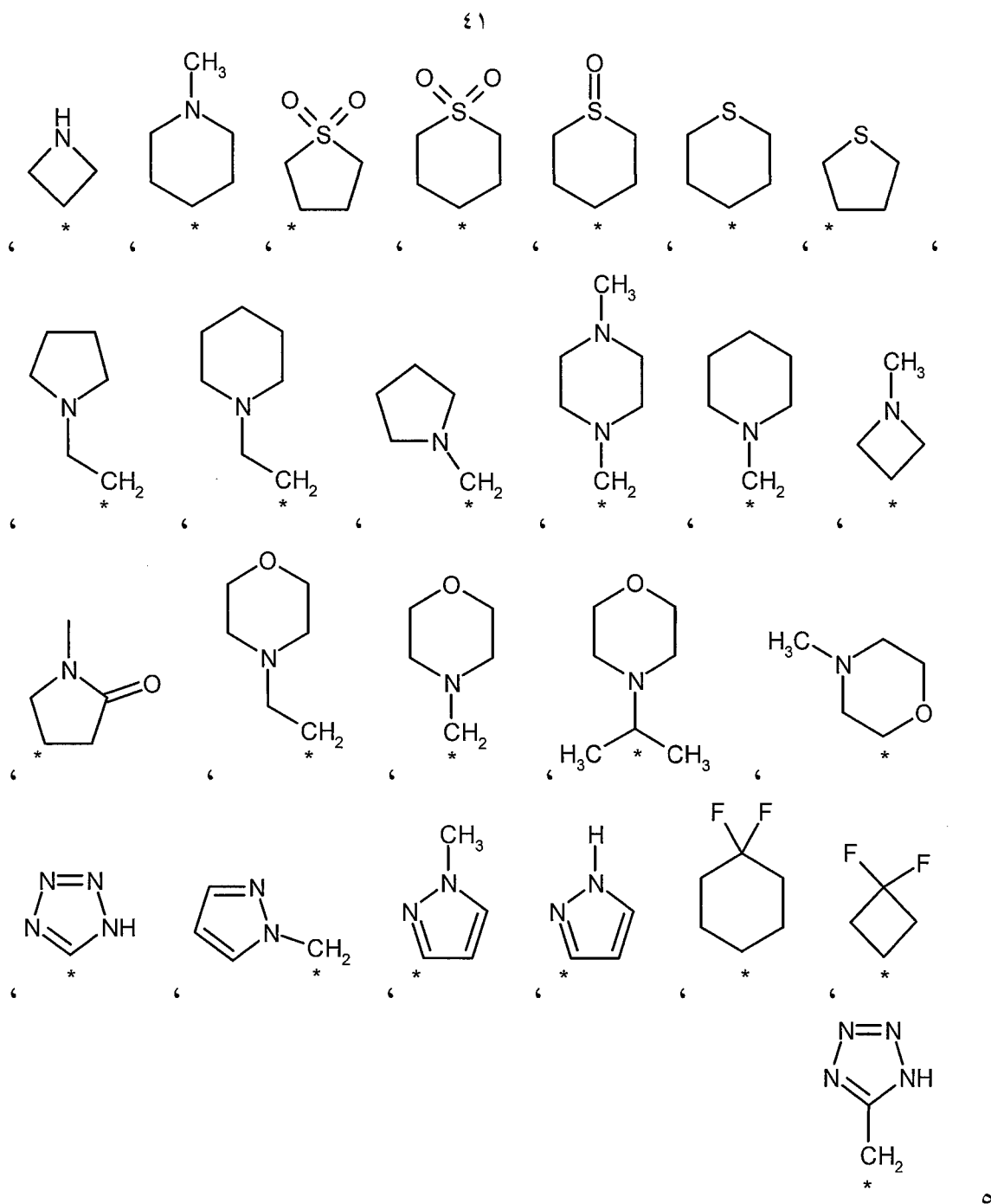
R⁵ يمثل مجموعة -C₁-C₆-alkyl، -(CH₂)_m- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 -aryl أو -heteroaryl؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة -C₁-C₆-alkyl، -(CH₂)_m- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧
 أعضاء)، -aryl أو -heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة مع ١، ٢، ٣ أو ٤
 مجموعات R⁸. ١٥

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث ينتقى R⁵ من
 المجموعة المتكونة من: H، (CH₃)₂CH-، CHF₂-، CF₃-، CF₃-CH₂-، CF₃-CH₂-CH₂-،
 HO-CH₂-CH(OH)-، HO-C(CH₃)₂CH₂-، HO-C(CH₃)₂-، HO-CH₂-، CF₃-CH(OH)-،
 (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-، (CH₃)₂N-CH₂-، H₂N-C(CH₃)₂-، H₂N-CH₂-CH₂-، H₃C-O-CH₂-،
 H₃C-S(=O)₂-، H₃C-S(=O)₂-CH₂-، (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-، (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-،
 H₃C-C(=O)-، NC-CH₂-، HO-S(=O)₂-CH₂-CH₂-، HO-S(=O)₂-CH₂-، CH₂-CH₂-،
 (CH₃)₂N-C(=O)-CH₂-، H₂N-C(=O)-CH₂-، H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-CH₂-، N(H)-CH₂-



، H₃C-N(H)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-،



في تجسيد آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث يمثل R^5 مجموعة

.1,1,1-trifluoroethyl

يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6$ -alkyl، أو $-HO-C_1-$

١٠ C_6 -alkyl، $-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-C_2-C_6$ -alkenyl، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء،

aryl-، heteroaryl-، aryl- C_1-C_6 -alkyl أو مجموعة heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl-؛

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:
 R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-$
 $-C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، أو مجموعة $-aryl$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:
 R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو مجموعة $-C_1-C_6-alkyl$. ٥
يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$
 $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})-N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-$
 $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$
 $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، ١٠
 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$
 $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N(H)S(=O)_2R^6$
 $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ١٥
 $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة
 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$

حيث يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-aryl-$ أو مجموعة $-heteroaryl-$
المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-halo-$
 $-C(=O)O-R^6$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ أو مجموعات $-OH$ ؛ ٢٠
أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $-aryl-$ أو $-heteroaryl-$ ،
فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
حلقة $-aryl-$ أو $-heteroaryl-$ المذكورة؛ ٢٥

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يمثل R^7 hydrogen أو
ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl-$

C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 - , $H_2N-C_1-C_6$ -alkyl- , $HO-C_1-C_6$ -alkyl- , $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-
 heterocycloalkyl- , C_2-C_6 -alkenyl , halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl- , alkyl-
 ٧ أعضاء ، - $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، - $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، - $C(=O)R^6$, heteroaryl- , aryl-
 - , - $N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، - $N(H)C(=O)R^6$ ، - NO_2 ، - $N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$
 - ، - $N(H)C(=O)OR^6$ ، - $N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ٥
 - ، - $N(H)S(=O)_2R^6$ ، - $N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، - $N(H)S(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$
 - ، - $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، - $O(C=O)R^6$ ، - OR^6 ، - $N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$
 - ، - $S(=O)_2R^6$ ، - $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، - $S(=O)N(H)R^6$ ، - $S(=O)R^6$ ، - SR^6 ، $O(C=O)OR^6$
 ؛ - $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة - $S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^6$

١٠ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة heterocycloalkyl- , aryl- , C_1-C_6 -alkoxy- لها ٣ إلى ٧
 أعضاء أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات C_1 -
 C_6 -alkyl- , C_1-C_6 -alkoxy- , halo- C_1-C_6 -alkoxy- , $C(=O)O-R^6$ أو -OH.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^7 يمثل hydrogen أو ذرة halogen ، أو مجموعة -HO ، -CN ، C_1-C_6 - , C_1-C_6 -alkoxy-
 ١٥ alkyl- , halo- C_1-C_6 -alkyl- , $HO-C_1-C_6$ -alkyl- , aryl- , heteroaryl- , - $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 - $N(H)C(=O)R^6$ ، - $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، - OR^6 ، - $S(=O)R^6$ ، أو - $S(=O)_2R^6$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_6 -alkoxy- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو
 مختلفة، مع مجموعة C_1-C_4 -alkyl- , halo- C_1-C_6 -alkoxy- , $C(=O)O-R^6$ أو -OH ؛
 أو

٢٠ عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-
 فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
 حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R^7 يمثل hydrogen أو ذرة halogen ، أو مجموعة -HO ، -CN ، C_1-C_6 - , C_1-C_6 -alkoxy-
 ٢٥ alkyl- , halo- C_1-C_6 -alkyl- , $HO-C_1-C_6$ -alkyl- , aryl- , heteroaryl- , - $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 - $N(H)C(=O)R^6$ ، - $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، - OR^6 ، - $S(=O)R^6$ ، أو - $S(=O)_2R^6$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1 - C_6 -alkoxy- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة C_1 - C_4 -alkyl-، halo- C_1 - C_6 -alkoxy-، $C(=O)O-R^6$ ، أو $-OH$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

R⁷ hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆، حيث
 -alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -aryl، -heteroaryl، R^{6b}، R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 -N(H)C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -OR⁶، -S(=O)R⁶، أو -S(=O)₂R⁶، حيث
 تستبدل اختياريًا مجموعة heteroaryl- المذكورة مع مجموعة C₁-C₄-alkyl؛ أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

O(CH₂)₂O ، *O(CH₂)O* ، *NH(C(=O))NH* ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
 حلقه -aryl أو -heteroaryl المذكورة؛

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يمثل R^7 ذرة halogen، أو مجموعة -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy-، -C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، HO-C₁-C₆-alkyl-، H₂N-C₁-C₆-alkyl-، C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C(=O)N(H)R^{6a}، -N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)R⁶، أو -SR⁶؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₆-alkoxy- أو heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-، halo-C₁-C₆-alkoxy-، C(=O)O-R⁶ أو -OH.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يمثل R^7 hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة HO-، -CN، -C₁-C₆-alkoxy-، -C₁-C₆-alkyl-، -H₂N-C₁-C₆-alkyl-، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -C₂-C₆-alkenyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl-، -heteroaryl-، -C(=O)R⁶،

$$\begin{array}{ccccccccc} \text{--NO}_2 & \text{--N(R}^{6a}\text{)R}^{6b} & \text{--C(=O)O-R}^6 & \text{--C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b} & \text{--C(=O)N(H)R}^{6a} & \text{20} \\ \text{--N(H)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b} & & \text{--N(R}^{6c}\text{)C(=O)R}^6 & & \text{--N(H)C(=O)R}^6 & \\ \text{--N(H)S(=O)R}^6 & \text{--N(R}^{6c}\text{)C(=O)OR}^6 & \text{--N(H)C(=O)OR}^6 & \text{--N(R}^{6c}\text{)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b} & & \end{array}$$

- ،-OR⁶ ،-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ،-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ ،-N(H)S(=O)₂R⁶ ،N(R^{6c})S(=O)R⁶
 - ،-S(=O)N(H)R⁶ ،-S(=O)R⁶ ،-SR⁶ ،-O(C=O)OR⁶ ،-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ،O(C=O)R⁶
 - أو ،-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ،-S(=O)₂N(H)R⁶ ،-S(=O)₂R⁶ ،S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 ؛S(=O)(=NR^{6c})R⁶

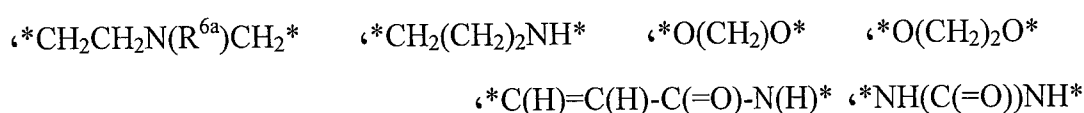
٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₆-alkoxy- ،aryl- ،heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مجموعة C₁-C₆-alkyl- ،C₁-C₆-alkoxy- ،C₆-alkoxy- ،halo-C₁-C₆-alkoxy- ،C(=O)O-R⁶ أو -OH واحدة.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث يمثل R⁷ ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy- ،C₁-C₆-alkyl- ،halo-C₁-C₆-alkyl- ،HO-C₁-C₆-alkyl- ،H₂N-C₁-C₆-alkyl- ،C₂-C₆-alkenyl ،heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C(=O)N(H)R^{6a} ،-N(R^{6a})R^{6b} ،-N(H)C(=O)R⁶ أو -SR⁶؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₆-alkoxy- أو heterocycloalkyl لها ٣ إلى ٧ أعضاء، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة C(=O)O-R⁶ أو -OH واحدة.

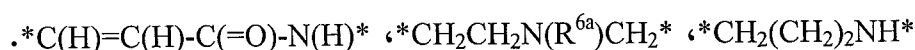
١٥ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث توجد مجموعتين R⁷ بجانب بعضهم على حلقة -aryl أو -heteroaryl، من مجموعة R³:

المجموعتان R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:



٢٠ حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl أو -heteroaryl المذكورة.

يفضل أن تشكل مجموعتين R⁷ معا جسر منتقى من:



يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:

- R⁸ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy ،-C₁-C₆-alkyl ،
 C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆- ،HO-C₁-C₆-alkyl- ،R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- ،halo-C₁-C₆-alkyl ٢٥
 ،alkyl- ،halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ،C₂-C₆-alkenyl- ،heterocycloalkyl له ٣ إلى
 ٧ أعضاء، -aryl- ،heteroaryl- ،C(=O)R⁶ ،-C(=O)N(H)R^{6a} ،-C(=O)N(R^{6a})R^{6b} -

- ،-N(R^{6c})C(=O)R⁶ ،-N(H)C(=O)R⁶ ،-NO₂ ،-N(R^{6a})R^{6b} ،C(=O)O-R⁶
 - ،-N(H)C(=O)OR⁶ ،-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 - ،-N(H)S(=O)₂R⁶ ،-N(R^{6c})S(=O)R⁶ ،-N(H)S(=O)R⁶ ،N(R^{6c})C(=O)OR⁶
 - ،-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-O(C=O)R⁶ ،-OR⁶ ،-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ،N(R^{6c})S(=O)₂R⁶
 - ،-S(=O)₂R⁶ ،-S(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-S(=O)N(H)R⁶ ،-S(=O)R⁶ ،-SR⁶ ،O(C=O)OR⁶ ٥
 - S(=O)₂- مجموعة أو -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ ،-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ،S(=O)₂N(H)R⁶
- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl؛

- ١٠ في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:
- R⁸ يمثل ذرة halogen أو مجموعة -CN، -OH، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، HO-
- ،-N(H)C(=O)R⁶ ،-N(R^{6a})R^{6b} ،-C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،C₁-C₆-alkyl
 - ،-S(=O)₂OH أو -S(=O)₂R⁶ ،N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}

- ١٥ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، حيث:
- R⁸ يمثل ذرة halogen، مجموعة -CN، -N(R^{6a})R^{6b}، أو -OR⁶.
- يفضل، أن يمثل R⁸ ذرة halogen، مجموعة -N(R^{6a})R^{6b} أو -OR⁶.

يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦.

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، m هو صفر.

- ٢٠ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، m هو ١.

يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥.

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، n هو صفر.

يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث

- ٢٥ X هو S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b} أو C=CR^{6a}R^{6b}.

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

X هو S.

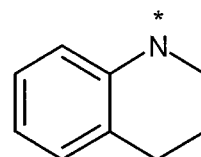
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:
X هو $S(=O)$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:
X هو $S(=O)_2$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:
X هو O.

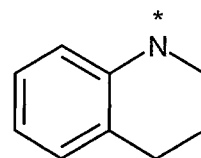
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:
X هو NR^6 ، يفضل، أن يكون X هو NH أو $N(CH_3)$. الأكثر تفضيلاً، أن يكون X هو NH.

يجب ملاحظة أنه في المجموعة من مثلاً الصيغة $aryl-NR^6$ أو $heteroaryl-NR^6$ يمكن أن يتصل البديل R^6 اختياريًا مع حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ ، بذلك يشكلون مع ذرة N حلقة heterocyclic ملتحمة مع حلقة $aryl-$ أو حلقة $heteroaryl-$. إن مثلاً على نظام الحلقة الملتحمة هذا هو المجموعة:



، التي فيها تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء.

بمعنى آخر، مجموعة مع الصيغة:

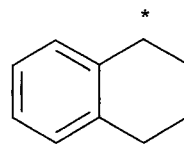


، التي فيها تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء،

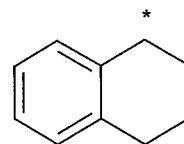
هو مثال من مجموعة $aryl-X$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:
X هو $CR^{6a}R^{6b}$ ، يفضل، أن يكون X هو CH_2 .

يجب ملاحظة أنه في المجموعة من مثلاً الصيغة $aryl-CR^{6a}R^{6b}$ أو $heteroaryl-CR^{6a}R^{6b}$ يمكن أن يتصل البديل R^{6a} و/أو R^{6b} اختياريًا مع حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ ، بذلك يشكلون مع ذرة N حلقة carbocyclic واحدة أو أكثر ملتحمة مع حلقة $aryl-$ أو حلقة $heteroaryl-$. إن مثلاً على نظام الحلقة الملتحمة هذا هو المجموعة:



، التي فيها تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء.
بمعنى آخر، مجموعة مع الصيغة:



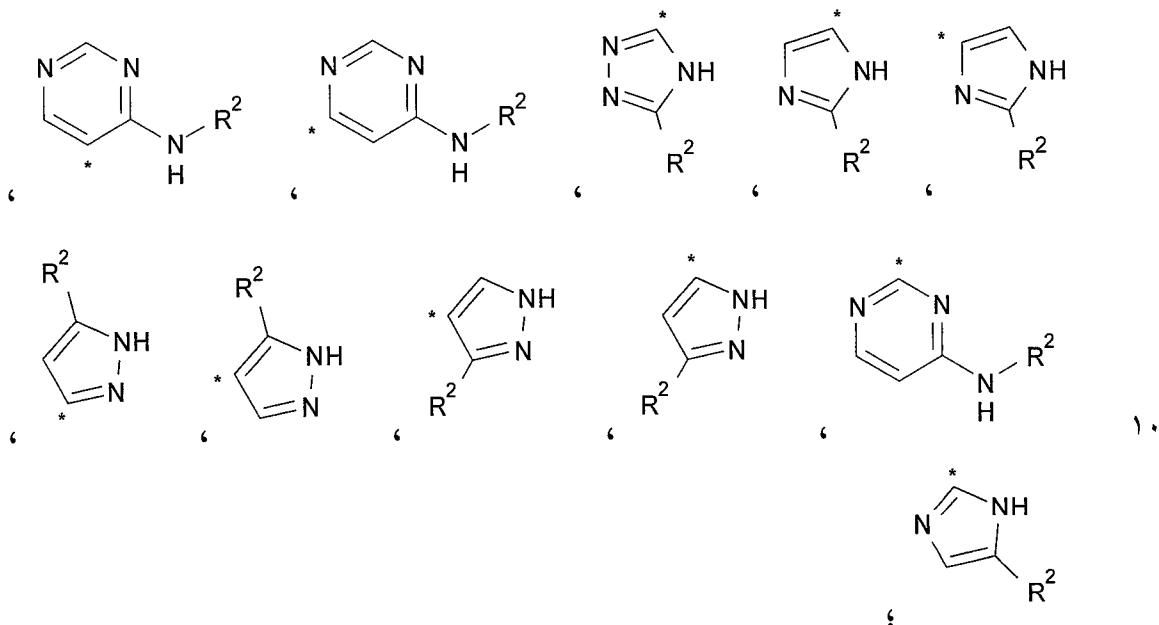
، التي فيها تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء،
هو مثال من مجموعة -aryl-X.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:



يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، حيث:

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تنتقى من:

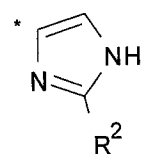


حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء.

في تجسيد مفضل يمثل Z مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$.

في تجسيد مفضل آخر يمثل Z مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$.

في تجسيد مفضل آخر يمثل Z



مجموعة

في تجسيد من الجوانب المذكورة أعلاه، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، طبقاً لأي من التجسيديات المذكورة أعلاه، في شكل isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

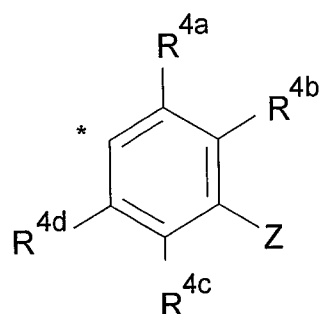
من المفهوم أن الاختراع الحالي يتعلق أيضاً بأي اتحاد من التجسيديات المفضلة الموصوفة أعلاه.

تعطى بعض أمثلة على الاتحادات هنا فيما بعد، مع ذلك، لا يحد الاختراع هذه الاتحادات.

في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:

A يمثل

١٠



مجموعة

؛

حيث يمثل * نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تتفق من:

heterocycloalkenyl)-X-(CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء)، heterocycloalkyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)،
 -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)R⁶، heteroaryl-X-، aryl-X-،
 -S(=O)R⁶، -SR⁶، -OR⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، C(=O)O-R⁶،
 -S- أو -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}، S(=O)₂R⁶
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛ (CH₂)_n ٥

حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، C₃-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، aryl-C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، alkynyl
 C₄-C₈-، C₂-C₆-alkenyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، C₆-cycloalkyl-
 -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، C₁-C₆-alkyl-X-، aryl-، C₂-C₆-alkynyl-، cycloalkenyl-
 -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl ١٠
 -X-(CH₂)_m، heterocycloalkyl)-X-(CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء)، cycloalkyl
 -C₁-C₆-alkyl-aryl، heteroaryl-X-، aryl-X-، heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)،
 -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع
 ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R⁷؛

R^{4d}، R^{4c}، R^{4b}، R^{4a} كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة ١٥
 R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-، C₁-C₆-alkyl-، -CN
 -، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، HO-C₁-C₆-alkyl-
 -، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، C(=O)R⁶
 -، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، N(H)C(=O)R⁶
 -، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶ ٢٠
 -، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، N(H)S(=O)₂R⁶
 -، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}
 -، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R^{6a}، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 S(=O)(=NR^{6c})R⁶

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، ٢٥
 heterocycloalkyl)-X-(CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء)، alkynyl
 -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، C₃-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، aryl-C₁-C₆-alkyl-
 R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-، halo-C₁-C₆-alkyl-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، aryl-C₁-C₆-alkyl-

halo-C₁- , C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- , -C₁-C₆-alkyl-CN , HO-C₁-C₆-alkyl- , alkyl-
heterocycloalkyl- , C₃-C₆-cycloalkyl- , C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-
aryl- , C₂-C₆-alkynyl- , C₄-C₈-cycloalkenyl- , C₂-C₆-alkenyl-
حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkyl- , -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl , -(CH₂)_n-C₂-C₆-
heterocycloalkyl- (CH₂)_m , -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl , alkynyl ٥
R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆- , halo-C₁-C₆-alkyl- , heteroaryl-C₁-C₆-alkyl- , aryl-C₁-C₆-alkyl-
halo-C₁- , C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- , -C₁-C₆-alkyl-CN , HO-C₁-C₆-alkyl- , alkyl-
heterocycloalkyl- , C₃-C₆-cycloalkyl- , C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-
aryl- , C₄-C₈-cycloalkenyl- , heteroaryl- مجموعة أو متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،
٣ أو ٤ مجموعات R⁸؛ ١٠

R⁶ , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen ، أو C₁-C₆-alkyl-
HO-C₁-C₆-alkyl- , C₃-C₆-cycloalkyl- , C₂-C₆-alkenyl- , heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧
أعضاء، -aryl- , heteroaryl- , aryl-C₁-C₆-alkyl- مجموعة أو heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-
R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen ، أو HO- , CN- , C₁-C₆-alkoxy-
C₁-C₆-alkyl- , halo-C₁-C₆-alkyl- , R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- , HO-C₁-C₆-alkyl- , C₁-C₆-
alkoxy-C₁-C₆-alkyl- , halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- , -C₂-C₆-alkenyl ١٥
heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl- , heteroaryl- , C(=O)R⁶ ، -
C(=O)N(H)R^{6a} , -C(=O)N(R^{6a})R^{6b} , -C(=O)O-R⁶ , -N(R^{6a})R^{6b} , -NO₂ ،
N(H)C(=O)R⁶ , N(R^{6c})C(=O)R⁶ , -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} , -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،
-N(H)C(=O)OR⁶ , -N(R^{6c})C(=O)OR⁶ , -N(H)S(=O)R⁶ , -N(R^{6c})S(=O)R⁶ ،
N(H)S(=O)₂R⁶ , N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ , -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} , -OR⁶ , -O(C=O)R⁶ ،
O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} , -O(C=O)OR⁶ , -SR⁶ , -S(=O)R⁶ , -S(=O)N(H)R⁶ ،
S(=O)N(R^{6a})R^{6b} , -S(=O)₂R⁶ , -S(=O)₂N(H)R⁶ , -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} أو مجموعة
؛S(=O)(=NR^{6c})R⁶

حيث يستبدل اختياريًا aryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات C₁-C₆-alkyl-
أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسرا:

O(CH₂)₂O، *O(CH₂)O*، *NH(C(=O))NH*، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl المذكورة؛

٥ R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، heterocycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkyl، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)R⁶، heteroaryl، -aryl، ٧ أعضاء، ٣ إلى ٣ إلى ٧ أعضاء، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C=O)OR⁶، heterocycloalkyl)-S(=O)₂- أو -S(=O)(=NR^{6c})R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، S(=O)₂N(H)R⁶، ٣ إلى ٧ أعضاء؛

١٥ حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

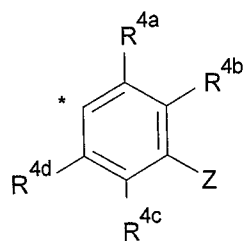
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

٢٠ X يمثل S، S(=O)_p، O، NR⁶؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:

A يمثل

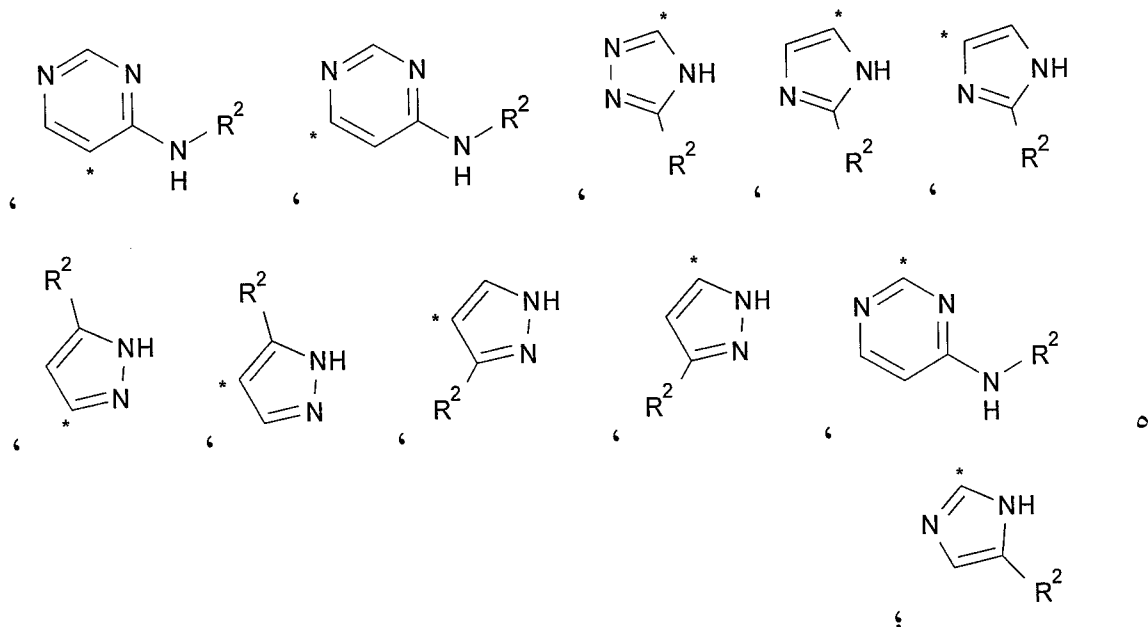


مجموعة

؛

حيث تشير * إلى نقطة إلى اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تنتقى من:



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

$R^{6a}(R^{6b})N-$ ، halo- C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkyl-، أو مجموعة hydrogen ذرة R^2
 C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، HO- C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkyl-
 C_3-C_6 -، أو C_2-C_6 -alkynyl-، C_2-C_6 -alkenyl-، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-
 ؛cycloalkyl-

حيث تستبدل اختياريا مجموعة C_3-C_6 -cycloalkyl-، بصورة متماثلة أو مختلفة،

مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تنتقى من: halogen، -OH، -CN، C_1-C_6 -، C_1-C_6 -alkyl-،
 ؛halo- C_1-C_6 -alkyl-، alkoxy-

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة $-(CH_2)_m-$ ، C_1-C_6 -alkyl-، -CN،
 $-(CH_2)_m-C_3-$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkynyl، $-(CH_2)_m-C_4-C_8$ -cycloalkenyl، C_2-C_6 -alkenyl،
 $-(CH_2)_m-$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_6 -cycloalkyl

(heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -C₃-halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -C₆-cycloalkyl-، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₂-C₆-alkenyl-، -C₄-C₈-، -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، -C₁-C₆-alkyl-aryl، -aryl-، -C₂-C₆-alkynyl-، -cycloalkenyl-، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، -C₁-C₆-alkyl-X-، -heteroaryl-، -X-(CH₂)_m، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -cycloalkenyl (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -X-(CH₂)_m (heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)R⁶، -heteroaryl-X-، -aryl-X-، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -OR⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -S-، أو -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂R⁶ ١٠
(heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛(CH₂)_n

حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، -C₃-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -alkynyl، -C₆-cycloalkyl-، -heterocycloalkyl- لها ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₂-C₆-alkenyl-، -C₄-C₈-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، -C₁-C₆-alkyl-X-، -aryl-، -C₂-C₆-alkynyl-، -cycloalkenyl-، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، -X-(CH₂)_m، -X-(CH₂)_m (heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-X-، -aryl-X-، (heterocycloalkenyl لها ٤ إلى ٨ أعضاء)، -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، -aryl، أو مجموعة -heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R⁷ ٢٠

أي من

R^{4a}، R^{4c}، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4b} يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl-، أو

أو

R^{4b}، R^{4c}، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و ٢٥

- R^{4a} يمثل ذرة halogen أو $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $C_1-C_6-alkyl$ -
- $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $O(C=O)OR^6$ ،
 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^{6a}$
- R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ -، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ -
- ٥ $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl)-(CH_2)_m-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 $R^{6a}(R^{6b})N-$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ -، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ -، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ -،
 $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ -، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، $C_1-C_6-alkyl$ -
 $heterocycloalkyl$ -، $C_3-C_6-cycloalkyl$ -، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ - له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 $aryl$ -، $C_2-C_6-alkynyl$ -، $C_4-C_8-cycloalkenyl$ -، $C_2-C_6-alkenyl$ -، أو مجموعة $heteroaryl$ - ١٠
- حيث يستبدل اختياريًا $C_1-C_6-alkyl$ -، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ،
 $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl)-(CH_2)_m-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 $aryl-C_1-C_6-alkyl$ -، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ -، $halo-C_1-C_6-alkyl$ -، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ ،
 $alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ -، $halo-C_1-$ ،
 $C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ -، $heterocycloalkyl$ - له ٣ إلى ٧ أعضاء، ١٥
 $C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $aryl$ - أو مجموعة $heteroaryl$ -، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،
 ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛
- R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ -، $HO-C_1-$ ،
 $C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ -، $C_2-C_6-alkenyl$ -، $heterocycloalkyl$ - له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 $aryl$ -، $heteroaryl$ -، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ - أو مجموعة $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ -؛ ٢٠
- R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$ ،
 $alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ -، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ -، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، C_1-C_6- ،
 $alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ -،
 $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ -، $heteroaryl$ -، $-C(=O)R^6$ -،
 ٢٥ $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
 $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$

- $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{OR}^6$ ، $-\text{N}=\text{S}(\text{=O})(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$ ، $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$
- $-\text{S}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $-\text{SR}^6$ ، $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$
- $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$ ، $\text{S}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ أو مجموعة $\text{S}(\text{=O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$

٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات C₁-C₆-alkyl- أو

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl-، فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:

١٠ *O(CH₂)₂O* ، *O(CH₂)O* ، *NH(C(=O))NH* ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

- R⁸ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen ، أو -CN ، -C₁-C₆-alkoxy ، -C₁-C₆-alkyl ، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆- ، HO-C₁-C₆-alkyl- ، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ، alkyl- ، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء ، aryl- ، heteroaryl- ، -C(=O)R⁶ ، -C(=O)N(H)R^{6a} ، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b} -
- $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $-\text{NO}_2$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $\text{C}(\text{=O})\text{O}-\text{R}^6$
- $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{=O})\text{OR}^6$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$
- $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(\text{=O})\text{OR}^6$
- $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{OR}^6$ ، $-\text{N}=\text{S}(\text{=O})(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$
- $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$ ، $-\text{S}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{S}(\text{=O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^6$ ، $-\text{SR}^6$ ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ ٢٠
- $-\text{S}(\text{=O})_2-$ أو مجموعة $-\text{S}(\text{=O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl-؛

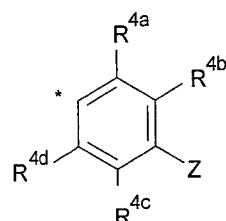
٢٥ m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X يمثل S ، S(=O) ، S(=O)₂ ، O ، NR⁶؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

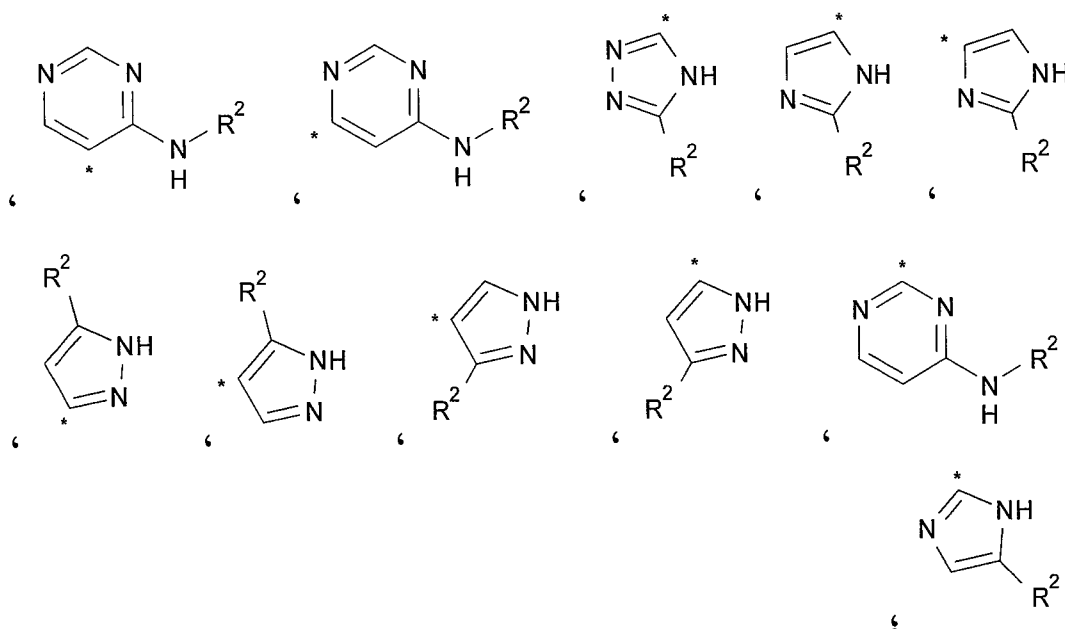
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:
A يمثل



مجموعة ٥

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة منتقاة من:



١٠

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، أو $-C_3-C_6-$ ؛
cycloalkyl- ١٥

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ ، halo- $C_1-C_6-alkyl$ ؛

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_m-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-$ ، $C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $-(CH_2)_m$ ، heterocycloalkenyl) له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، C_3- ، C_4-C_8- ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $cycloalkenyl$ ، $C_1-C_6-alkyl-heteroaryl$ ، $C_1-C_6-alkyl-aryl$ ، $aryl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $heteroaryl-X$ ، $C_1-C_6-alkyl-X$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_4-C_8-$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $cycloalkenyl$ ، $-(X)(CH_2)_m$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، heterocycloalkenyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $-(X)(CH_2)_m$ ، heterocycloalkenyl) له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl-X$ ، $heteroaryl-X$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-OR^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6b})R^{6c}$ ، $-S(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ أو $-S-$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، C_3- ، C_4-C_8- ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $cycloalkenyl$ ، $C_1-C_6-alkyl-X$ ، $aryl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $X-(CH_2)_m-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-(X)(CH_2)_m-C_3-C_6-$ ، $cycloalkyl$ ، $-(X)(CH_2)_m$ ، heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $heterocycloalkenyl$ لها ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl-X$ ، $heteroaryl-X$ ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $aryl$ ، $C_1-C_6-alkyl-heteroaryl$ أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

أي من

R^{4d} ، R^{4c} ، R^{4a} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4b} يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ؛

أو

R^{4d} ، R^{4c} ، R^{4b} يمثل ذرة hydrogen، و

٥ R^{4a} يمثل ذرة halogen أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، -

- $O(C=O)OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، -

$S(=O)_2N(H)R^{6a}$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $aryl-$ أو مجموعة $heteroaryl-$ ؛

١٠ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $aryl-$ أو مجموعة $heteroaryl-$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤

مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-$ ،

$C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء،

١٥ $aryl-$ ، $heteroaryl$ ، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$ ،

$alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-$ ،

- $alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، -

- $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، -

٢٠ $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، -

$N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، -

- $N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، -

- $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، -

- $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، -

٢٥ $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة

$S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ؛

حيث يستبدل اختياريًا -aryl-، heteroaryl- المذكورين، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات -C₁-C₆-alkyl-؛
أو

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl-، فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر: ٥

O(CH₂)₂O، *O(CH₂)O*، *NH(C(=O))NH*، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl- المذكورة؛

R⁸ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-، -HO-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkyl-، alkyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl-، heteroaryl-، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -O(C(=O)N(R^{6a})R^{6b})، -O(C(=O)R⁶)، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C(=O)OR⁶)، heterocycloalkyl-S(=O)₂، -S(=O)(=NR^{6c})R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، S(=O)₂N(H)R⁶ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛ ١٠

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة -heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl-؛ ٢٠

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

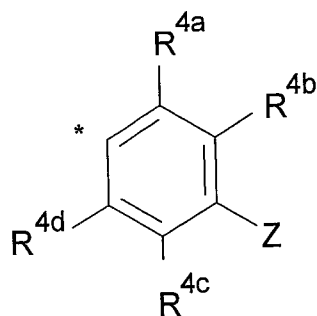
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X هو S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه. ٢٥

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، التي فيها:

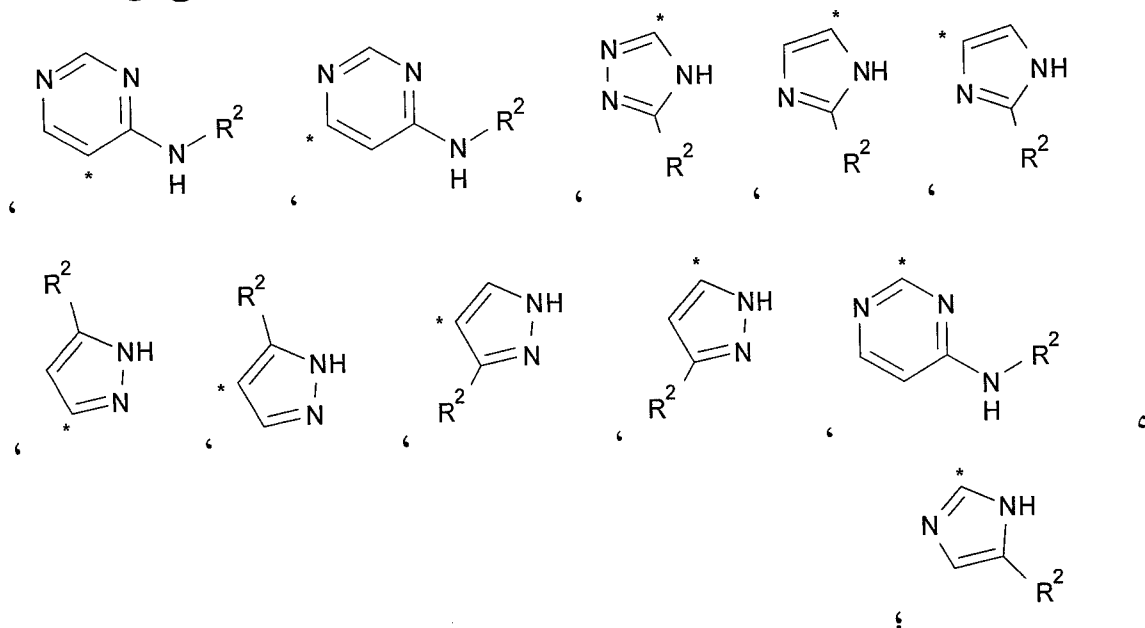
A يمثل



مجموعة

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل مجموعة $C(=O)N(H)R^2$ أو $C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تنتقي من



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ ، $alkyl-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، C_3-C_6 مجموعة أو $cycloalkyl$ ١٠

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تنتقي من: $halogen$ ، $-OH$ ، $-CN$ ، C_1-C_6 ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $alkoxy$ ،

- R^{4d} ، R^{4c} ، R^{4b} يمثل ذرة hydrogen، و
- R^{4a} يمثل ذرة halogen أو C_1 - C_6 -alkyl، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، -
- $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $O(C=O)OR^6$ ،
 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^{6a}$ ؛
- R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1 - C_6 -alkyl، $-(CH_2)_m$ - heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 aryl- أو مجموعة heteroaryl؛
- يستبدل اختياريًا C_1 - C_6 -alkyl، $-(CH_2)_m$ - heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 aryl- أو مجموعة heteroaryl، بطريقة مماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R^8 ؛
 R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1 - C_6 -alkyl، $HO-C_1$ -
 C_6 -alkyl، C_2 - C_6 -alkenyl، C_3 - C_6 -cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 aryl-، heteroaryl-، aryl- C_1 - C_6 -alkyl، أو مجموعة heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl؛
- R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة HO ، $-CN$ ، $-C_1$ - C_6 -alkoxy، C_1 -
 C_6 -alkyl، halo- C_1 - C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1 - C_6 -alkyl، $HO-C_1$ - C_6 -alkyl،
 $alkoxy-C_1$ - C_6 -alkyl، halo- C_1 - C_6 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl، C_2 - C_6 -alkenyl
- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، -
 $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
 $N(H)C(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ،
 $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ،
 $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ،
 $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ؛
- حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl- أو heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
 مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات C_1 - C_6 -alkyl؛
- أو
- عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع

حلقة aryl- المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة halogen، مجموعة $-N(R^{6a})R^{6b}$ أو $-OR^6$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

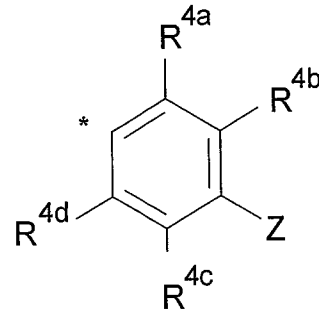
X هو S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O، NR^6 ؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، أعلاه، التي فيها:

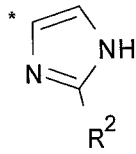
A يمثل

١٠



مجموعة ؛

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛



Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ؛ أو مجموعة ؛

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ - أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ -؛

١٥

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة $-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، - heterocyclo $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $alkenyl$ له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl$ -، $aryl-X$ ، $heteroaryl-X$ ، $heteroaryl$ -، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S-(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو $-S-$ ؛

$heterocycloalkyl(CH_2)_n$ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛ ٢٠

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-X-، aryl-، heteroaryl-X- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R^7 ؛
أي من

R^{4a} ، R^{4c} ، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4b} يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ؛
أو

R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4a} يمثل ذرة halogen أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، أو $-OR^6$ ؛

R^5 يمثل مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
aryl- أو heteroaryl-؛ ١٠

تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
aryl- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

يمثل R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} كل على حدة، ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ،
HO- $C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ أو aryl-؛ ١٥

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو HO-، CN-، $C_1-C_6-alkoxy$ ، C_1-C_6- ،
alkyl-، halo- $C_1-C_6-alkyl$ ، HO- $C_1-C_6-alkyl$ ، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، أو مجموعة $-S(=O)_2R^6$ ؛
حيث تستبدل اختياريًا مجموعة heteroaryl- المذكورة مع مجموعة $C_1-C_4-alkyl$ ؛
أو ٢٠

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl-، فإن مجموعتي R^7
المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
حلقة aryl- المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة halogen، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة $-OR^6$ ؛ ٢٥

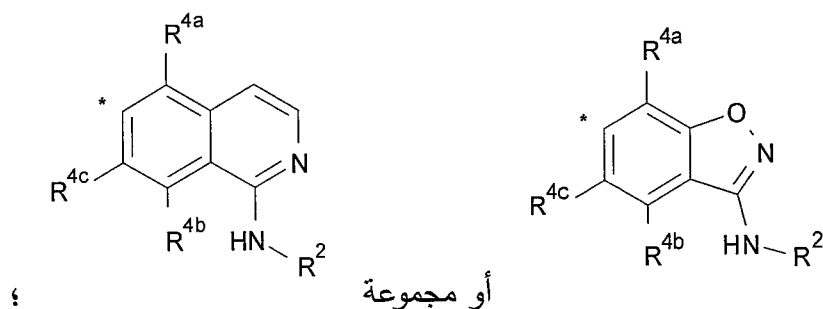
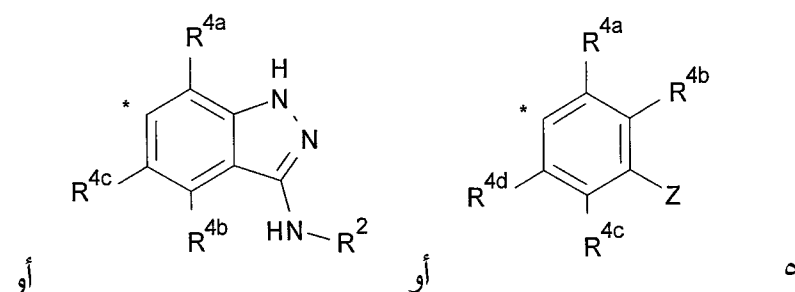
m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

X هو S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O، NR^6 ؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

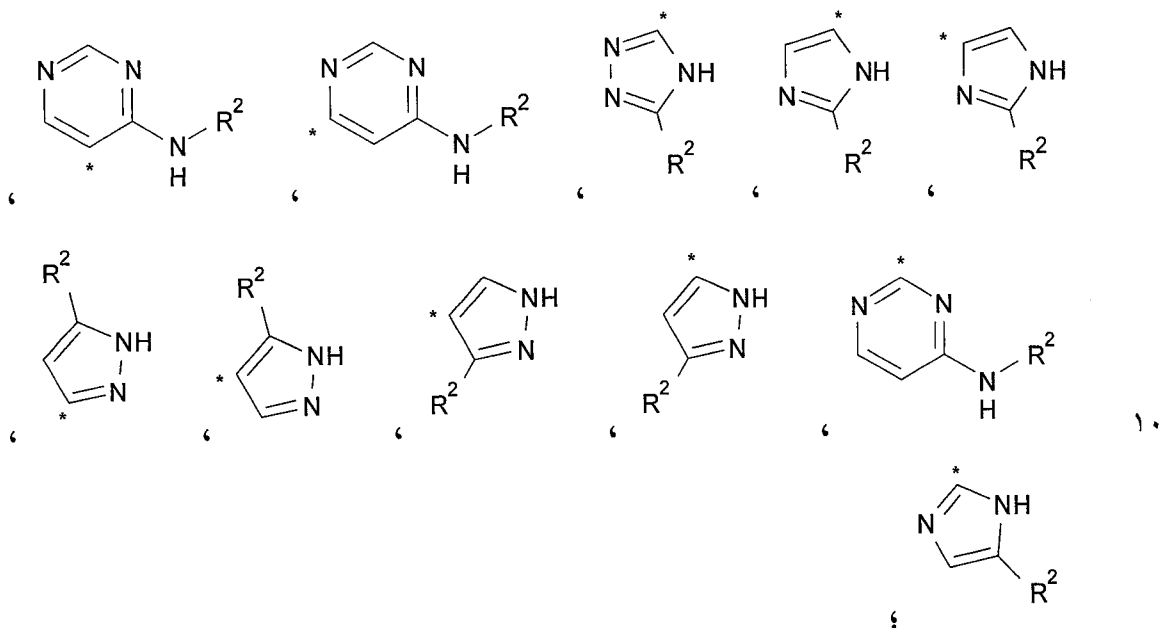
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:

A يمثل



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تتنقى من:



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ ، $alkyl-$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، $halo-C_1-$ ، C_3-C_6- مجموعة أو $C_2-C_6-alkynyl-$ ، $C_2-C_6-alkenyl-$ ، $C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ؛ $cycloalkyl-$

٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_3-C_6-cycloalkyl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات تتقوى من: $halogen$ ، OH ، $-CN$ ، $C_1-C_6-alkyl$ ، C_1-C_6- ، $alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl-$ ؛

R^3 يمثل ذرة hydrogen، أو ذرة $halogen$ ، أو $-CN$ ، $C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl-$ ، $aryl-C_1-C_6-alkyl-$ ، $heterocycloalkenyl$ له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $halo-C_1-C_6-alkyl-$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، C_3- ، $C_6-cycloalkyl-$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_2-C_6-alkenyl-$ ، C_4-C_8- ، $C_1-C_6-alkyl-heteroaryl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-aryl$ ، $aryl-$ ، $C_2-C_6-alkynyl-$ ، $cycloalkenyl-$ ، $heteroaryl-X-$ ، $C_1-C_6-alkyl-X-$ ، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_4-C_8-$ ، $cycloalkenyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-X-(CH_2)_m-$ ، $heterocycloalkenyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $-X-(CH_2)_m-$ ، $heterocycloalkenyl$ له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl-X-$ ، $heteroaryl-X-$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-OR^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6b})R^{6c}$ ، $-S-(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة $heterocycloalkyl-S-(CH_2)_n-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

١٥ يستبدل اختياريًا $C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ ، $-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_m-$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $aryl-C_1-C_6-alkyl-$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-$ ، $alkyl-$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl-$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_2-C_6-alkenyl-$ ، $C_4-C_8-cycloalkenyl-$ ، $C_2-C_6-alkynyl-$ ، $aryl-$ ، $C_1-C_6-alkyl-X-$ ، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6-$ ، $alkenyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_3-$ ، $C_6-cycloalkyl$ ، $-X-(CH_2)_m-$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $-X-(CH_2)_m-$ ،

heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، -aryl-X-، -heteroaryl-X-، -C₁-C₆-alkyl-aryl، -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl أو مجموعة -heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥ مجموعات R⁷؛

يمثل R^{4a}، R^{4b}، R^{4c}، R^{4d}، كل على حدة، ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -
 HO-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-، -C₁-C₆-alkyl-، -CN ٥
 -، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-
 -، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، C(=O)R⁶
 ، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، N(H)C(=O)R⁶
 -، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶
 -، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، N(H)S(=O)₂R⁶ ١٠
 -، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}
 -، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R^{6a}، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 ؛S(=O)(=NR^{6c})R⁶

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl،
 alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-(heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ ١٥
 أعضاء)، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-
 -C₁-C₆-alkyl-CN، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧، -C₃-C₆-cycloalkyl-، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-
 أعضاء، -C₂-C₆-alkenyl-، -C₂-C₆-alkynyl-، -aryl- أو مجموعة
 -heteroaryl- ٢٠

حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-
 alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-(heterocycloalkyl) له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-
 alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-CN، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl ٢٥
 -C₄-C₈-cycloalkenyl، -aryl- أو مجموعة -heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،
 ٣ أو ٤ مجموعات R⁸؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ،
 $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧
 أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $-heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛
 R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ،
 $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-$ ٥
 $-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ،
 $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ،
 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ،
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ١٠
 $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N(H)S(=O)_2R^6$ ،
 $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ مجموعة
 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$

حيث يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-aryl-$ أو مجموعة $-heteroaryl-$ المذكورة، بصورة
 متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-$ ،
 $-C(=O)O-R^6$ أو مجموعات $-OH$ ؛
 أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $-aryl$ ، فإن مجموعتي R^7
 المذكورتين يشكلان معا جسر: ٢٠

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
 حلقة $-aryl$ المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ،
 $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$
 $-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٢٥
 أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$

- -N(H)C(=O)OR^6 ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(H)C(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$
 - $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^6$ ، $\text{-N(R}^{6c}\text{)S(=O)R}^6$ ، -N(H)S(=O)R^6 ، $\text{N(R}^{6c}\text{)C(=O)OR}^6$
 - $\text{-O(C=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -O(C=O)R^6 ، -OR^6 ، $\text{-N=S(=O)(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، $\text{N(R}^{6c}\text{)S(=O)}_2\text{R}^6$
 - $\text{-S(=O)}_2\text{R}^6$ ، $\text{-S(=O)N(R}^{6a}\text{)R}^{6b}$ ، -S(=O)N(H)R^6 ، -S(=O)R^6 ، -SR^6 ، O(C=O)OR^6
)-S(=O)₂ - مجموعة أو -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ ، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ، S(=O)₂N(H)R⁶ ٥
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl؛

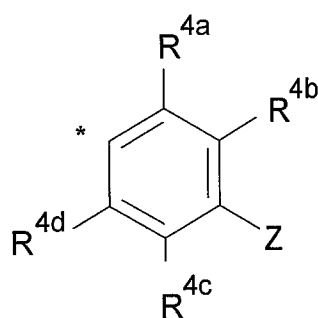
m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ ١٠

X يمثل S، S(=O)_p، O، NR⁶؛

أو isomer فراغي، tautomer، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

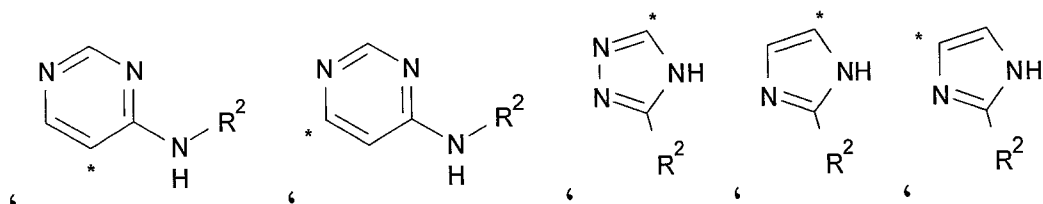
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:

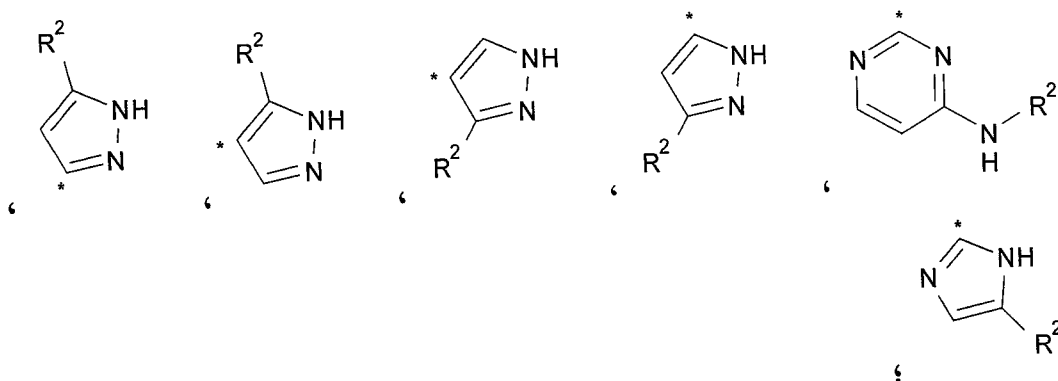


؛ A يمثل مجموعة ١٥

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل -C(=O)N(H)R² أو مجموعة -C(=S)N(H)R²، أو مجموعة تنتقي من





حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -،
 $alkyl-$ ، $HO-C_1-C_6$ -alkyl-، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-،
 C_3-C_6 - مجموعة C_2-C_6 -alkynyl-، C_2-C_6 -alkenyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-،
 $cycloalkyl-$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_3-C_6 -cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
 مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات تتفق من: $halogen$ ، OH ، $-CN$ ، $-C_1-C_6$ -alkyl، $-C_1-C_6$ -،
 $alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6$ -alkyl-؛ ١٠

R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة $halogen$ ، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy، $-C_1-C_6$ -alkyl-،
 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkynyl، $-(CH_2)_m-C_4-C_8$ -cycloalkenyl، $(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkenyl،
 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 $heterocycloalkenyl$ (له ٤ إلى ٨ أعضاء)، $aryl-C_1-C_6$ -alkyl-، $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl-،
 $halo-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، C_3- ،
 C_6 -cycloalkyl-، $heterocycloalkyl$ (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، C_2-C_6 -alkenyl-، C_4-C_8- ،
 $cycloalkenyl-$ ، C_2-C_6 -alkynyl-، $aryl-$ ، $-C_1-C_6$ -alkyl-aryl، $-C_1-C_6$ -alkyl-heteroaryl،
 $heteroaryl-$ ، C_1-C_6 -alkyl-X-، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkenyl، $-X-(CH_2)_m-C_4-C_8-$ ،
 $cycloalkenyl$ ، $-X-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -alkynyl، $-X-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-X-(CH_2)_m-$ ،
 $heterocycloalkenyl$ (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $-X-(CH_2)_m$ -heterocycloalkenyl (له ٤ إلى ٨
 أعضاء)، $aryl-X-$ ، $heteroaryl-X-$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ،
 $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-SR^6$ ؛ ٢٠

-S-(CH₂)_n- ، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c} ، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂R⁶ ، -S(=O)R⁶
 N(R^{6a})R^{6b}، أو مجموعة heterocycloalkyl)-S-(CH₂)_n له ٣ إلى ٧ أعضاء؛
 حيث يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkoxy ، C₁-C₆-alkyl- ، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl ،
 heteroaryl- ، aryl-C₁-C₆-alkyl- ، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl ، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl
 C₂-C₆- heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، C₃-C₆-cycloalkyl- ، C₁-C₆-alkyl-
 -X-(CH₂)_m- ، C₁-C₆-alkyl-X- ، aryl- ، C₂-C₆-alkynyl- ، C₄-C₈-cycloalkenyl- ، alkenyl-
 -X- ، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl ، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl ، C₂-C₆-alkenyl
 -X- ، (CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl heterocycloalkyl)-X-(CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 -C₁-C₆- heteroaryl-X- ، aryl-X- ، (heterocycloalkenyl)(CH₂)_m له ٤ إلى ٨ أعضاء،
 alkyl-aryl ، C₁-C₆-alkyl-heteroaryl- أو مجموعة heteroaryl- ، بصورة متماثلة أو مختلفة،
 مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R⁷؛

يمثل R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} كل على حدة، ذرة hydrogen، ذرة halogen، أو مجموعة -
 HO- ، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy- ، C₁-C₆-alkyl- ، CN
 - ، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkyl-
 - ، -NO₂ ، -N(R^{6a})R^{6b} ، -C(=O)O-R⁶ ، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -C(=O)N(H)R^{6a} ، C(=O)R⁶
 ، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -N(R^{6c})C(=O)R⁶ ، N(H)C(=O)R⁶
 - ، -N(R^{6c})S(=O)R⁶ ، -N(H)S(=O)R⁶ ، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶ ، -N(H)C(=O)OR⁶
 - ، -O(C=O)R⁶ ، -OR⁶ ، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ ، N(H)S(=O)₂R⁶
 - ، -S(=O)N(H)R⁶ ، -S(=O)R⁶ ، -SR⁶ ، -O(C=O)OR⁶ ، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}
 - ، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂N(H)R^{6a} ، -S(=O)₂R⁶ ، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 ؛S(=O)(=NR^{6c})R⁶

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو C₁-C₆-alkyl- ، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl ، -(CH₂)_n-C₂-C₆-
 heterocycloalkyl)- (CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 R^{6a}(R^{6b})N- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl- ، aryl-C₁-C₆-alkyl- ،
 C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، -C₁-C₆-alkyl-CN ، HO-C₁-C₆-alkyl- ، C₁-C₆-alkyl-
 heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، C₃-C₆-cycloalkyl- ، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-

أعضاء، C_2-C_6 -alkenyl-، C_4-C_8 -cycloalkenyl-، C_2-C_6 -alkynyl-، aryl- أو مجموعة heteroaryl-

حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl-، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، alkynyl، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m$ -(heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 ٥ aryl- C_1-C_6 -alkyl، heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -، alkyl، HO- C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -alkyl-CN، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1 -، C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، C_3-C_6 -cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -،
 aryl، C_4-C_8 -cycloalkenyl، أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

١٠ R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، HO- C_1 -، C_6 -alkyl، C_3-C_6 -cycloalkyl، C_2-C_6 -alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 aryl-، heteroaryl-، aryl- C_1-C_6 -alkyl أو مجموعة heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو HO، CN، C_1-C_6 -، C_1-C_6 -alkoxy، C_1-C_6 -،
 ١٥ alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl، HO- C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -،
 alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، C_2-C_6 -alkenyl،
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl، heteroaryl، $C(=O)R^6$ ،
 $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$ ، $N(R^{6a})R^{6b}$ ، NO_2 ،
 $N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ،
 $N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $N(H)S(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $N(H)C(=O)OR^6$ ،
 ٢٠ $O(C=O)R^6$ ، OR^6 ، $N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ،
 $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^6$ ، $S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 أو مجموعة $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ؛

حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkoxy-، aryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة
 ٢٥ متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkoxy-، halo- C_1-C_6 -alkoxy-،
 $C(=O)O-R^6$ أو مجموعات OH-؛

أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسرا:

O(CH₂)₂O، *O(CH₂)O*، *NH(C(=O))NH*، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl أو heteroaryl المذكورة؛

- ٥ R^8 يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-، C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، HO-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C=O)OR⁶، -S(=O)₂، مجموعة -S(=O)(=NR^{6c})R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، S(=O)₂N(H)R⁶، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛
- ١٥

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة -heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

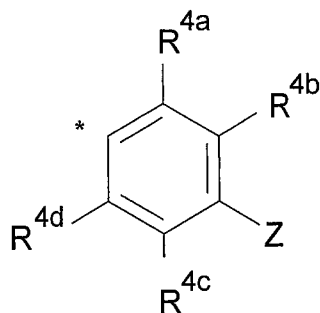
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X يمثل S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶؛

٢٠

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

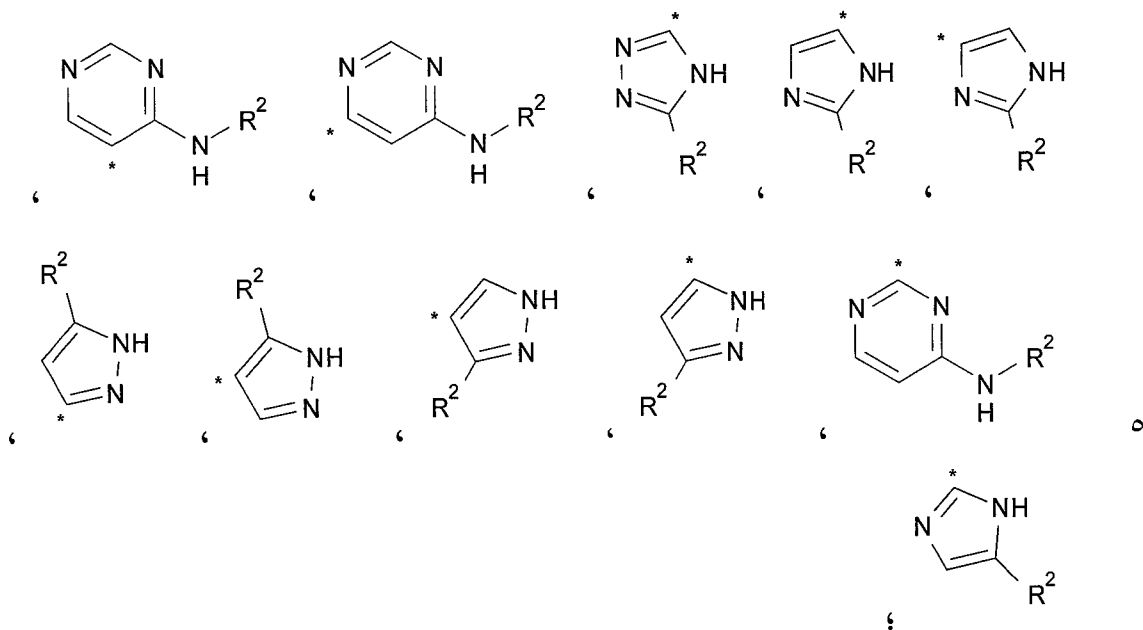
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:



؛

A يمثل مجموعة

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ، أو مجموعة تتنقى من

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-alkyl-$ ، $-C_2-C_6-alkynyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-$ مجموعة أو $-cycloalkyl-$

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $-C_3-C_6-cycloalkyl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات تتنقى من: $-CN$ ، $-OH$ ، $-halogen$ ، $-C_1-C_6-$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ؛ $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-alkoxy$

- R^3 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -
- (CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl،
 -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 heterocycloalkenyl (له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-C₁-C₆-alkyl، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl،
 halo-C₁-C₆-alkyl، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl،
 C₃-C₄-C₈-heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، C₂-C₆-alkenyl، C₆-cycloalkyl،
 -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، -C₁-C₆-alkyl-aryl، aryl، C₂-C₆-alkynyl، cycloalkenyl،
 heteroaryl-X، C₁-C₆-alkyl-X، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈،
 cycloalkenyl، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl،
 heterocycloalkenyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkenyl (له ٤ إلى ٨ أعضاء)،
 aryl-X، heteroaryl-X، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 -S(=O)R⁶، -SR⁶، -OR⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، C(=O)O-R⁶،
 S(=O)₂R⁶، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}، -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b}، أو مجموعة
 heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

- حيث تستبدل اختياريًا مجموعة -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -(CH₂)_m-C₂-C₆-
 alkenyl، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، aryl-C₁-C₆-alkyl،
 heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl،
 C₃-C₆-cycloalkyl، C₂-C₆-alkenyl، C₄-C₈-cycloalkenyl، C₂-C₆-alkynyl،
 aryl، C₁-C₆-alkyl-X، -X، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl،
 (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkyl (له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 (CH₂)_m-heterocycloalkenyl (له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-X، heteroaryl-X، -C₁-C₆-
 alkyl-aryl، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl، أو heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
 مع ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥ مجموعات R⁷؛

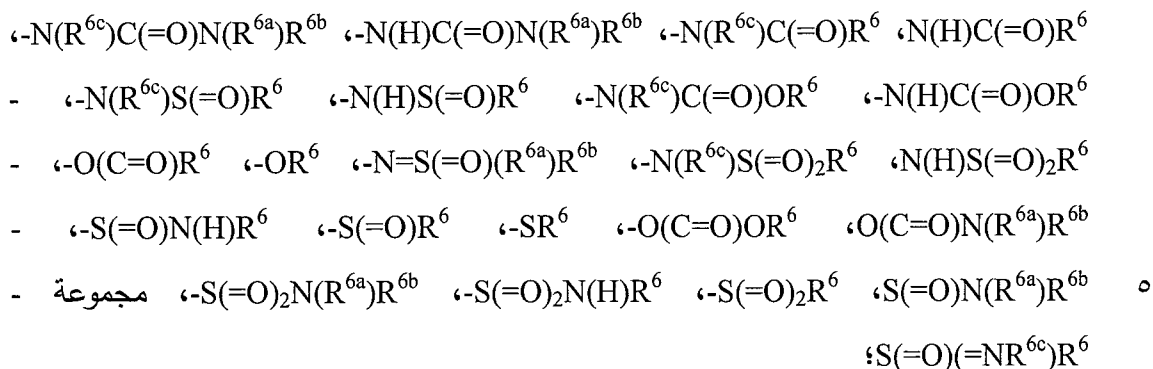
أي من

- R^{4a}، R^{4c}، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و

R^{4b} يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl؛

أو

- R^{4d} ، R^{4c} ، R^{4b} يمثل ذرة hydrogen و
- R^{4a} يمثل ذرة halogen أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ؛
- $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ؛
- $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^{6a}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ؛
- $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ٥
- R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-(heterocycloalkyl)-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$ ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $aryl$ أو مجموعة $heteroaryl$ - ١٠
- حيث يستبدل اختاريا $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-(heterocycloalkyl)-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ ، $alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $aryl$ أو مجموعة $heteroaryl$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛ ١٥
- R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-$ ، $alkyl$ ، $C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛ ٢٠
- R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو HO ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $aryl$ ، $heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، ٢٥



حيث يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkoxy-، aryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ C_1-C_6 -alkyl-، C_1-C_6 -alkoxy-، halo- C_1-C_6 -alkoxy-، $C(=O)O-R^6$ أو مجموعات -OH؛

أو ١٠

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*NH(C(=O))NH*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

١٥ R^8 يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، $-C_1-C_6$ -alkoxy، $-C_1-C_6$ -alkyl، -halo-

C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، $HO-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-، C_1-C_6 -alkyl

، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، C_2-C_6 -alkenyl-

أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،

٢٠ $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$

-، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$

-، $-N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$

-، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$

-، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $O(C=O)OR^6$

مجموعة $-S(=O)_2$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^6$

٢٥ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-

بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C_1-C_6 -alkyl-

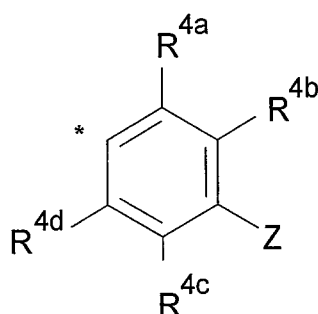
m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X يمثل NR^6 ، O، S(=O)_2 ، S(=O) ، S

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

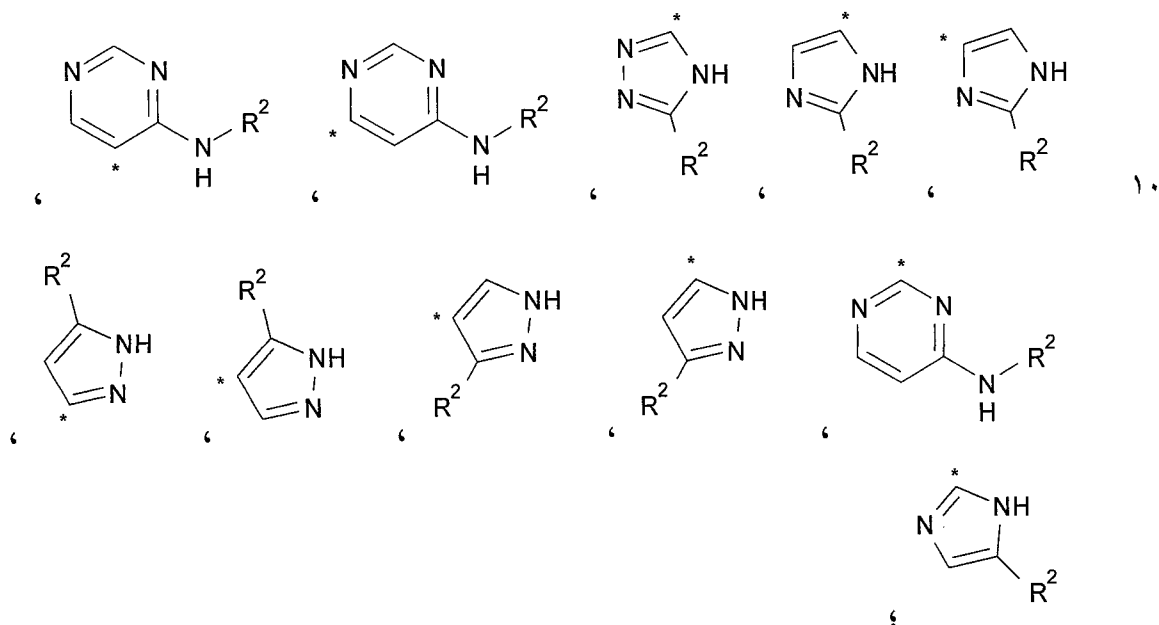
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها:



A يمثل مجموعة ؛

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل -C(=O)N(H)R^2 أو مجموعة -C(=S)N(H)R^2 ، أو مجموعة تنتقي من



حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء.

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو $\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ، $\text{-halo-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ، $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-C}_1\text{-C}_6\text{-}$

-alkyl ، $\text{-HO-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ، $\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-CN}$ ، $\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ، $\text{-halo-C}_1\text{-}$

C₃-C₆- مجموعة أو C₂-C₆-alkynyl-، C₂-C₆-alkenyl-، C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-؛cycloalkyl-

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₃-C₆-cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، OH، -CN، C₁-C₆-alkyl، C₁-C₆-، halo-C₁-C₆-alkyl-، alkoxy ٥

R³ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، C₁-C₆-alkyl-، C₁-C₆-alkoxy، -،
 -، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl،
 -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
 heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-C₁-C₆-alkyl-، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-،
 C₃-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkyl- ١٠
 C₄-C₈-، C₂-C₆-alkenyl-، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، -C₁-C₆-alkyl-aryl، aryl-، C₂-C₆-alkynyl-، cycloalkenyl-،
 -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl، C₁-C₆-alkyl-X-، heteroaryl-،
 -X-(CH₂)_m-، -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، cycloalkenyl
 heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، ١٥
 -، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)R⁶، heteroaryl-X-، aryl-X-،
 -، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -OR⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، C(=O)O-R⁶
 -، -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}، -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}، S(=O)₂R⁶
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛-S-(CH₂)_n-

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة -C₁-C₆-alkoxy، C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_m-C₂-C₆-،
 alkenyl، -(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، aryl-C₁-C₆-alkyl-،
 heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-،
 -X-، C₁-C₆-alkyl-X-، aryl-، C₂-C₆-alkynyl-، C₄-C₈-cycloalkenyl-، C₂-C₆-alkenyl-،
 -X-(CH₂)_m-C₂-C₆-alkynyl، -X-(CH₂)_m-C₄-C₈-cycloalkenyl، (CH₂)_m-C₂-C₆-alkenyl
 -X-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -X-(CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -X- ٢٥
 -(CH₂)_m-heterocycloalkenyl له ٤ إلى ٨ أعضاء)، aryl-X-، heteroaryl-X-، C₁-C₆-

alkyl-aryl، -C₁-C₆-alkyl-heteroaryl، أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥ مجموعات R⁷؛
أي من

R^{4a}، R^{4c}، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و
R^{4b} يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl؛
أو

R^{4b}، R^{4c}، R^{4d} يمثل ذرة hydrogen، و
R^{4a} يمثل ذرة halogen أو -C₁-C₆-alkyl، أو R⁶ O)R⁶، -OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}،
-S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C=O)OR⁶،
-S(=O)(=NR^{6c})R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، S(=O)₂N(H)R^{6a}؛
R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl، أو heterocycloalkyl) -(CH₂)_m له ٣ إلى ٧
أعضاء)، -aryl أو مجموعة heteroaryl؛

يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkyl، heterocycloalkyl) -(CH₂)_m له ٣ إلى ٧ أعضاء)،
-aryl أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R⁸؛
R⁶، R^{6a}، R^{6b}، R^{6c}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl؛

-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-cycloalkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧
أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -aryl-C₁-C₆-alkyl أو مجموعة -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛
R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-
alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-
alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkenyl،
heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -C(=O)R⁶،
C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂،
N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}،
-N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶،
N(H)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -OR⁶، -O(C=O)R⁶،
O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -SR⁶، -S(=O)R⁶، -S(=O)N(H)R⁶؛

- $S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة $S(=O)(=NR^{6c})R^6$

حيث يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $aryl-$ أو مجموعة $heteroaryl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ $-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $C(=O)O-R^6$ أو مجموعات $-OH$ ؛
أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $aryl-$ ، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*NH(C(=O))NH*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$ حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة $aryl-$ المذكورة؛ ١٠

R^8 يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-$ ، $aryl-$ ، $heteroaryl-$ ، $C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $O(C=O)OR^6$ ، $-S(=O)_2-$ أو مجموعة $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)_2N(H)R^6$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛ ١٥

حيث يستبدل اختياريًا $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة $heteroaryl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات $-C_1-C_6-alkyl-$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ ٢٥

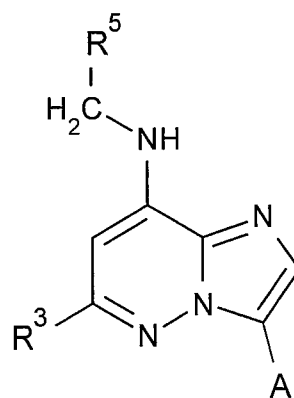
X يمثل S ، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O ، NR^6 ؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منه.

توضح براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1 قيم IC_{50} لتنشيط Mps-1 (TTK) لزوج من مركبات الصيغة C1، أعلاه. علاوة على هذا، لا توضح براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1 أي معلومات عن الثبات الأيضي للمركبات. ٥

لاحظ المخترعون للاختراع الحالي بشكل مثير للدهشة أن المركبات من الصيغة العامة I، أعلاه، التي فيها R^3 هو aryl-X- أو مجموعة heteroaryl-X-، والتي فيها لا تكون واحدة على الأقل من المجموعات R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen تظهر نشاط تنبيطي عالي بالإضافة إلى الثبات الأيضي العالي.

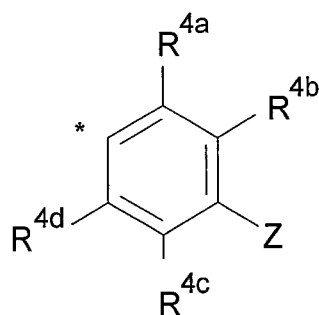
لهذا، في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

التي فيها:

A يمثل



؛

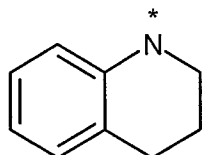
١٥

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ ؛

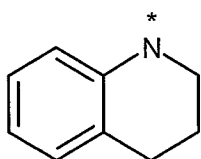
حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات تتقي من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ °



، التي فيها تشير *

R^3 يمثل مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ ، أو

إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛



المذكورة،

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $aryl-X$ ، $heteroaryl-X$ ، أو

بصورة متماثلة أو مختلفة مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

١٠ R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، و R^{4d} ، كل على حدة، يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة

$-CN$ ، $-OH$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy$ ،

$-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$ ، $NC-C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ،

$alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ؛ بشرط ألا تكون واحدة على الأقل من

المجموعتين R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen.

١٥ R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ،

$alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$

$C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ،

$halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

٢٠ أعضاء، $C_2-C_6-alkenyl$ ، $C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $C_2-C_6-alkynyl$ ، $aryl$ أو مجموعة

$heteroaryl$ ؛

يستبدل اختياريًا $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkynyl$ ، -

$alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-$

٥ أو ٤ مجموعات R^8 ؛
 $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_6-alkyl$
 $-halo-C_1-C_6-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$
 $-C_4-$ أعضاء، له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-heterocycloalkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $alkoxy-C_1-C_6-alkyl$
 $-aryl$ ، $C_8-cycloalkenyl$ ، أو مجموعة $-heteroaryl$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣

١٠ R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ،
 $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧
 أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $-heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛
 R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ،
 H_2N- ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl$
 $-C_2-C_6-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkyl-$
 $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ،
 $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$
 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$
 $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$
 $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$
 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$
 $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة

٢٠ حيث يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-aryl-$ أو مجموعة $-heteroaryl-$ المذكورة، بصورة
 متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-$ ،
 $C(=O)O-R^6$ أو مجموعات $-OH$ ؛
 أو

٢٥ عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $-aryl-$ أو $-heteroaryl-$ ،
 فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:
 $*CH_2CH_2N(R^{6a})CH_2*$ ، $*CH_2(CH_2)_2NH*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$
 $*C(H)=C(H)-C(=O)-N(H)*$ ، $*NH(C(=O))NH*$

حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl أو -heteroaryl المذكورة؛

- R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، OH، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-،
 alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، HO-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl،
 heterocycloalkyl له -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkenyl،
 ٥ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}،
 -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(H)C(=O)R⁶،
 -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 -N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶،
 -N(S(=O))₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N(S(=O))₂R⁶، -OR⁶، -O(C=O)R⁶،
 -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂OH، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 S(=O)(=NR^{6c})R⁶ أو مجموعة -S(=O)₂-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة -heteroaryl،

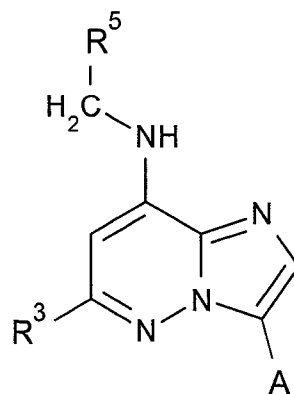
بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛ ١٥

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

X يمثل S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b}، C=CR^{6a}R^{6b}.

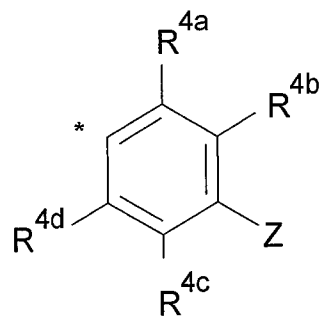
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I،



I ٢٠

التي فيها:

A يمثل



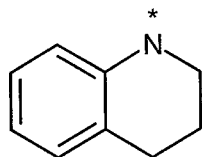
؛ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع

باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ،

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ ؛

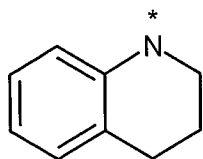
° حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ مجموعات تتنقى من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-$ ، $C_6-alkoxy$ ؛



، التي فيها تشير *

R^3 يمثل مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ ، أو

إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛



المذكورة،

١٠ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ ، أو

بصورة متماثلة أو مختلفة مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

R^{4a} يمثل hydrogen؛

R^{4d} يمثل hydrogen؛

تمثل واحدة من المجموعات R^{4b} و R^{4c} ذرة hydrogen بينما تمثل الأخرى مجموعة تتنقى

١٥ من: halo-، -CN، -OH، $C_1-C_6-alkyl$ و $C_1-C_6-alkoxy$ ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ،

$alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$

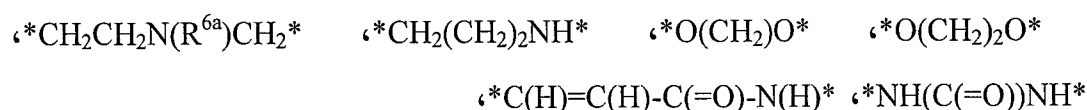
C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl- ، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN ، $HO-C_1-C_6$ -alkyl- ، C_1-C_6 -alkyl-
 $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء ، C_3-C_6 -cycloalkyl- ، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-
 أعضاء ، C_2-C_6 -alkynyl- ، C_4-C_8 -cycloalkenyl- ، C_2-C_6 -alkenyl- ، $aryl-$ أو مجموعة
 $heteroaryl-$

٥ يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl- ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkynyl ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl ،
 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl ، $-(CH_2)_m-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء ، $aryl-C_1-$ ،
 C_6 -alkyl ، $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl ، $halo-C_1-C_6$ -alkyl ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl ،
 $HO-C_1-C_6$ -alkyl ، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN ، $-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl ، $halo-C_1-C_6-$ ،
 $alkoxy-C_1-C_6$ -alkyl ، C_3-C_6 -cycloalkyl ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء ، C_4- ،
 C_8 -cycloalkenyl ، $aryl-$ أو مجموعة $heteroaryl-$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣
 أو ٤ مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen ، أو $-C_1-C_6$ -alkyl ، $HO-C_1-$ ،
 C_6 -alkyl ، C_3-C_6 -cycloalkyl ، $-C_2-C_6$ -alkenyl ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء ،
 $aryl-$ ، $heteroaryl-$ ، $aryl-C_1-C_6$ -alkyl أو مجموعة $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl ؛
 ١٥ R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen ، أو $HO-$ ، $CN-$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy ، $-C_1-C_6-$ ،
 $alkyl$ ، $halo-C_1-C_6$ -alkyl ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl ، $HO-C_1-C_6$ -alkyl ، $H_2N-C_1-C_6-$ ،
 $alkyl-$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl ، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl ، $-C_2-C_6-$ ،
 $alkenyl$ ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء ، $aryl-$ ، $heteroaryl-$ ، $-C(=O)R^6$ ،
 $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
 ٢٠ $N(H)C(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ،
 $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ،
 $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ،
 $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ أو مجموعة
 ٢٥ $S(=O)(=NR^{6c})R^6$

حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkoxy-، -aryl-، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،
أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ -C₁-C₆-alkyl-،
-C₁-C₆-alkoxy-، halo-C₁-C₆-alkoxy-، -C(=O)O-R⁶ أو مجموعات -OH؛
أو

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl- أو -heteroaryl-،
فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:



حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl- أو -heteroaryl- المذكورة؛

R⁸ يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo- ١٠

-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، HO-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl

، -C₂-C₆-alkenyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧

أعضاء، -aryl-، -heteroaryl-، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -

-C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -

-N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ١٥

-N(H)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، N(R^{6c})C(=O)OR⁶،

-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، N(R^{6c})S(=O)₂R⁶،

-S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C=O)OR⁶،

-S(=O)₂OH، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ أو مجموعة

heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)؛ ٢٠

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة -heteroaryl-،

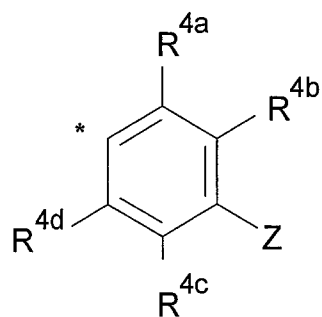
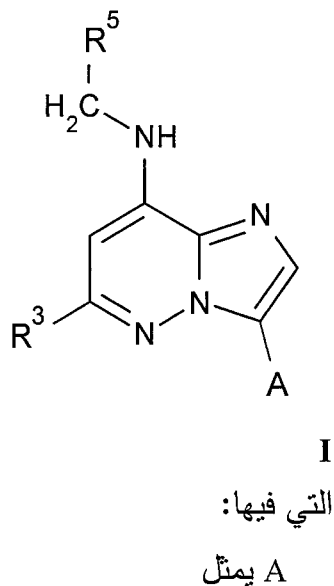
بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl-؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X يمثل S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b}، C=CR^{6a}R^{6b} ٢٥

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I،



؛ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع

باقي الجزيء؛

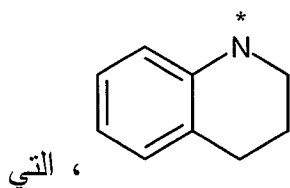
Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ،

R^2 يمثل مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl-؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة

أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ مجموعات تنتقى من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6$ -alkyl، $-C_1$ -

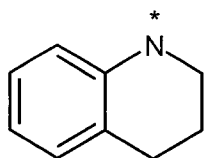
C_6 -alkoxy؛



، التي

R^3 يمثل مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X-، أو مجموعة

فيها تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛



المذكورة،

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة -aryl-X-، -heteroaryl-X-، أو بصورة متماثلة أو مختلفة مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

R^{4a} يمثل hydrogen؛

R^{4d} يمثل hydrogen؛

٥ تمثل واحدة من المجموعات R^{4c} و R^{4d} ذرة hydrogen بينما تمثل الأخرى مجموعة تنتقي

من: -halo، -CN، -OH، -C₁-C₆-alkyl- و -C₁-C₆-alkoxy؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-،

alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧

أعضاء، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-

-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkyl-CN، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، ١٠

-C₃-C₆-cycloalkyl-، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧

أعضاء، -C₂-C₆-alkenyl-، -C₄-C₈-cycloalkenyl-، -C₂-C₆-alkynyl-، -aryl- أو مجموعة

-heteroaryl-

يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkynyl، -

-(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl-C₁- ١٥

-C₆-alkyl، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -

-HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkyl-CN، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-

-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₄-

-C₈-cycloalkenyl، -aryl- أو مجموعة -heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣

أو ٤ مجموعات R^8 ؛ ٢٠

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl،

-HO-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧

أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -aryl-C₁-C₆-alkyl أو مجموعة -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy،

-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -H₂N- ٢٥

-C₂-C₆- ،-halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl ،-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl ،C₁-C₆-alkyl-
 - ،-C(=O)R⁶ ،-heteroaryl ،-aryl ، أعضاء ٧ إلى ٣ له heterocycloalkyl ،alkenyl
 - ،-NO₂ ،-N(R^{6a})R^{6b} ،-C(=O)O-R⁶ ،-C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،C(=O)N(H)R^{6a}
 ،-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-N(R^{6c})C(=O)R⁶ ،N(H)C(=O)R⁶
 - ،-N(R^{6c})S(=O)R⁶ ،-N(H)S(=O)R⁶ ،-N(R^{6c})C(=O)OR⁶ ،-N(H)C(=O)OR⁶ ٥
 - ،-O(C=O)R⁶ ،-OR⁶ ،-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ،-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ ،N(H)S(=O)₂R⁶
 - ،-S(=O)N(H)R⁶ ،-S(=O)R⁶ ،-SR⁶ ،-O(C=O)OR⁶ ،O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}
 - ،-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ،-S(=O)₂N(H)R⁶ ،-S(=O)₂R⁶ ،S(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 ،S(=O)(=NR^{6c})R⁶

١٠ حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkoxy- ،aryl- ،heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،
 أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ -C₁-C₆-alkyl-
 -C(=O)O-R⁶ ،halo-C₁-C₆-alkoxy- ،C₁-C₆-alkoxy-
 أو مجموعات -OH؛

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl أو -heteroaryl،
 ١٥ فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:

،*CH₂CH₂N(R^{6a})CH₂* ،*CH₂(CH₂)₂NH* ،*O(CH₂)O* ،*O(CH₂)₂O*
 ،*C(H)=C(H)-C(=O)-N(H)* ،*NH(C(=O))NH*

حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة -aryl أو -heteroaryl المذكورة؛

R⁸ يمثل hydrogen أو ذرة halogen ،أو -CN ،OH ،-C₁-C₆-alkoxy ،-C₁-C₆-alkyl ،
 ٢٠ C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆- ،HO-C₁-C₆-alkyl- ،R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl- ،halo-C₁-C₆-alkyl
 ،alkyl- ،halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ،C₂-C₆-alkenyl- ،heterocycloalkyl له ٣ إلى
 ٧ أعضاء، ،-aryl ،heteroaryl ،-C(=O)R⁶ ،-C(=O)N(H)R^{6a} ،-C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،
 - ،C(=O)O-R⁶ ،-N(R^{6a})R^{6b} ،-NO₂ ،-N(H)C(=O)R⁶ ،-N(R^{6c})C(=O)R⁶ ،
 - ،N(H)C(=O)OR⁶ ،N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،
 ٢٥ - ،N(H)S(=O)₂R⁶ ،-N(R^{6c})S(=O)R⁶ ،-N(H)S(=O)R⁶ ،N(R^{6c})C(=O)OR⁶
 - ،-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-O(C=O)R⁶ ،-OR⁶ ،-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ،N(R^{6c})S(=O)₂R⁶
 - ،-S(=O)₂R⁶ ،-S(=O)N(R^{6a})R^{6b} ،-S(=O)N(H)R⁶ ،-S(=O)R⁶ ،-SR⁶ ،O(C=O)OR⁶

$S(=O)_2OH$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة - heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

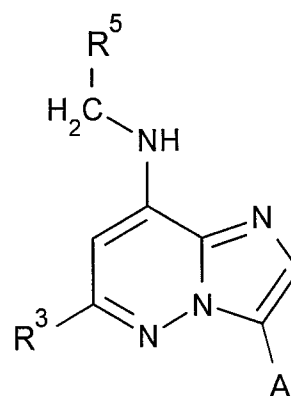
حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات $C_1-C_6-alkyl$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X يمثل S ، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O ، NR^6 ، $CR^{6a}R^{6b}$ ، $C=CR^{6a}R^{6b}$.

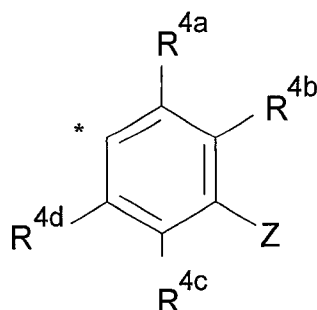
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I،



I ١٠

التي فيها:

A يمثل



؛ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع

باقي الجزيء؛

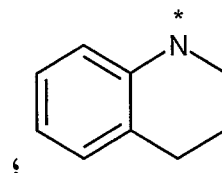
Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ١٥

R^2 يمثل مجموعة $C_1-C_3-alkyl$ أو $C_3-C_6-cycloalkyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl- بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ مجموعات تنتقى من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6$ -alkyl، $-C_1-$ ، $-C_6$ -alkoxy؛

R^3 يمثل مجموعة تنتقى من:

٥ phenyl-X، quinoliny-X، pyridyl-X، thienyl-X، pyrazinyl-X، imidazyl-X، pyrazyl-X، triazyl-X و



حيث تستبدل اختياريًا المجموعة المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

١٠ R^{4a} يمثل hydrogen؛

R^{4d} يمثل hydrogen؛

تمثل واحدة من المجموعات R^{4d} و R^{4c} ذرة hydrogen بينما تمثل الأخرى مجموعة تنتقى من: halo-، C_1-C_6 -alkyl؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-C_6$ -alkyl-، $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-$ ، C_1-C_6 -alkyl-، $HO-C_1-C_6$ -alkyl-، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_2-C_6 -alkenyl-، C_2-C_6 -alkynyl-، $aryl-$ ، C_4-C_8 -cycloalkenyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، $heteroaryl-$ ٢٠

يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkynyl، $alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m-$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-$ ، C_6 -alkyl، $heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl، $halo-C_1-C_6$ -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl، $HO-C_1-C_6$ -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $halo-C_1-C_6-$ ، $alkoxy-C_1-C_6$ -alkyl، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_4- ٢٥

٣، ٢، ١ مع مجموعة heteroaryl، C₈-cycloalkenyl، aryl، أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R⁸؛

R⁶، R^{6a}، R^{6b}، R^{6c}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-، C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl، له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl، -heteroaryl، aryl-C₁-C₆-alkyl، أو مجموعة heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛

R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -H₂NC₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C(=O)R⁶، -heteroaryl، -aryl، ٣ إلى ٧ أعضاء، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N(H)S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، أو مجموعة -S(=O)(=NR^{6c})R⁶؛

حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkoxy، aryl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، -halo-C₁-C₆-alkoxy، -C(=O)O-R⁶، أو مجموعات -OH؛

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:

CH₂CH₂N(R^{6a})CH₂، *CH₂(CH₂)₂NH*، *O(CH₂)O*، *O(CH₂)₂O*، *C(H)=C(H)-C(=O)-N(H)*، *NH(C(=O))NH*

حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

R⁸ يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -OH، -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-

alkyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى
 أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)O-R^6$ ،
 $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $-N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ،
 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ،
 $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $O(C=O)OR^6$ ،
 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $S(O)_2OH$ أو مجموعة
 $heterocycloalkyl)S(=O)_2-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

١٠ حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-

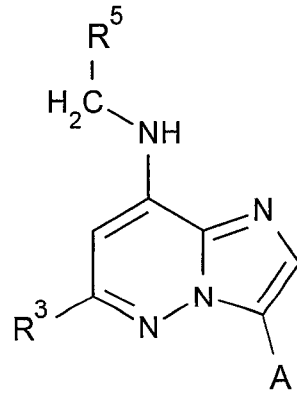
بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات $C_1-C_6-alkyl-$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

X يمثل S ، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O ، NR^6 ، $CR^{6a}R^{6b}$ ، $C=CR^{6a}R^{6b}$.

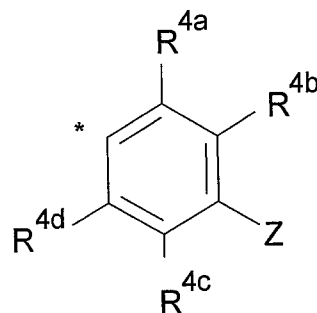
١٥ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I،



I

التي فيها:

A يمثل



؛ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع

باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ،

R^2 يمثل مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl-؛

٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة

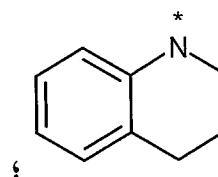
أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ مجموعات تنتقى من: halogen، -OH، -CN، $-C_1$ -، $-C_1-C_6$ -alkyl،

C_6 -alkoxy؛

R^3 يمثل مجموعة تنتقى من:

phenyl-X، quinoliny-X، pyridyl-X، thienyl-X، pyrazinyl-X، imidazyl-X،

١٠ pyrazyl-X، triazyl-X، و



حيث تستبدل اختياريًا المجموعة المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥

مجموعات R^7 ؛

R^{4a} يمثل hydrogen؛

١٥ R^{4d} يمثل hydrogen؛

تمثل واحدة من المجموعات R^{4b} و R^{4c} ذرة hydrogen بينما تمثل الأخرى مجموعة C_1-C_4 -

alkyl-؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، HO- C_1-C_6 -alkyl-،

heterocycloalkyl-، C_3-C_6 -cycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو مجموعة heteroaryl-؛

يستبدل اختياريًا C_3-C_6- ، $HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkyl-$ heterocycloalkyl-، cycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، مجموعة heteroaryl- المذكورين، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl-$ ، $HO-C_1-$ ، $C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl-$ ، $C_2-C_6-alkenyl-$ ، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، aryl- $C_1-C_6-alkyl-$ أو مجموعة heteroaryl- $C_1-C_6-alkyl-$ ؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $HO-$ ، $-CN$ ، C_1-C_6- ، $C_1-C_6-alkoxy-$ ، $alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl-$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $H_2N-C_1-C_6-$ ، $alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، C_2-C_6- ، heterocycloalkyl، alkenyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة $S(=O)(=NR^{6c})R^6$

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkoxy-$ ، aryl-، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات C_1-C_6- ، $alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkoxy-$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $-C(=O)O-R^6$ أو $-OH$ ؛

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*CH_2CH_2N(R^{6a})CH_2*$ ، $*CH_2(CH_2)_2NH*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$ ، $*C(H)=C(H)-C(=O)-N(H)*$ ، $*NH(C(=O))NH*$

حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

- R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، OH ، $-C_1-C_6-$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl-$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $alkyl$ ، $heterocycloalkyl$ ، $C_2-C_6-alkenyl-$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl-$ ، $C_1-C_6-alkyl-$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)R^6$ ، $heteroaryl-$ ، $aryl-$ ، أعضاء ٧ إلى ٣
- ٥ - $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$
- $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}-$ ، $N(R^{6c})C(=O)R^6$
- $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $N(H)C(=O)OR^6$
- $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$
- $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2OH$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$
- $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2OH$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ١٠
- $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2$ heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-

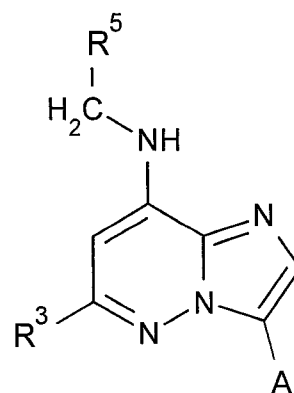
بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات $C_1-C_6-alkyl$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

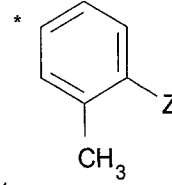
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ ١٥

X يمثل S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O، NR^6 ، $CR^{6a}R^{6b}$ ، $C=CR^{6a}R^{6b}$.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I،



I
٢٠ التي فيها:



A يمثل مجموعة ، حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء.

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ،

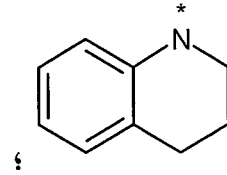
R^2 يمثل مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl-؛

٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ مجموعات تنتمي من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6$ -alkyl، $-C_1-$ ، C_6 -alkoxy؛

R^3 يمثل مجموعة تنتمي من:

phenyl-X، quinoliny-X، pyridyl-X، thienyl-X، pyrazinyl-X، imidazyl-X،

١٠ triazyl-X، pyrazyl-X و



حيث تستبدل اختياريًا المجموعة المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، HO- C_1-C_6 -alkyl-،

١٥ C_3-C_6 -cycloalkyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، مجموعة heteroaryl- المذكورة؛

يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، HO- C_1-C_6 -alkyl-، C_3-C_6 -

cycloalkyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو مجموعة heteroaryl- المذكورة،

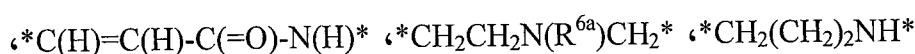
بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

٢٠ R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، HO- C_1-

C_6 -alkyl، C_3-C_6 -cycloalkyl-، $-C_2-C_6$ -alkenyl-، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء،

aryl-، heteroaryl-، aryl- C_1-C_6 -alkyl- أو مجموعة heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl-؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -H₂N-C₁-C₆-alkyl، C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C(=O)N(H)R^{6a}، -N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)R⁶، أو مجموعة -SR⁶؛ حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkoxy، أو مجموعة heterocycloalkyl لها ٣ إلى ٧ أعضاء المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات -C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy، -halo-C₁-C₆-alkoxy، -C(=O)O-R⁶ أو -OH؛ عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl- فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:



١٠ حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، OH، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -alkyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -NO₂، -N(R^{6a})R^{6b}، C(=O)O-R⁶ ١٥ -N(H)C(=O)OR⁶، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)S(=O)₂R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، O(C=O)OR⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، S(=O)₂OH ٢٠ أو -S(=O)(=NR^{6c})R⁶، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، S(=O)₂OH

مجموعة -S(=O)₂-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

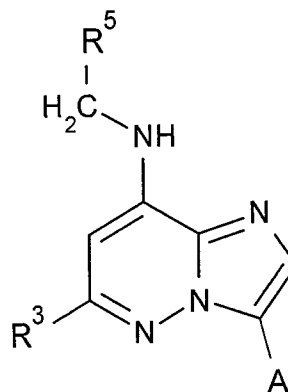
حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و ٢٥

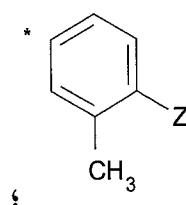
X يمثل S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b}، C=CR^{6a}R^{6b}.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I:



I

التي فيها:



A يمثل مجموعة

٥ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل مجموعة $-C(=O)N(H)R^2$ أو $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

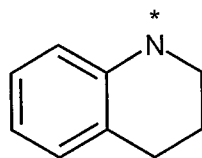
R^2 يمثل مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl-؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_3 -alkyl- أو C_3-C_6 -cycloalkyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات تتفق من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6$ -

١٠ $-C_1-C_6$ -alkoxy، alkyl؛

R^3 يمثل مجموعة تتفق من:

phenyl-X، quinoliny-X، pyridyl-X، thienyl-X، pyrazinyl-X، imidazyl-X،



، حيث تستبدل اختياريًا المجموعة المذكورة، pyrazyl-X، triazyl-X و

بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

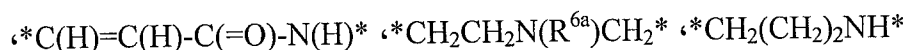
١٥ R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl-، halo- C_1-C_6 -alkyl-، HO- C_1-C_6 -alkyl-

C_3-C_6 -cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، أو مجموعة heteroaryl؛

تستبدل اختياريًا مجموعة C_3 -، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، $halo-C_1-C_6-alkyl$ -، $C_1-C_6-alkyl$ - heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات R^8 ؛

يمثل R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ؛ R^7 يمثل ذرة halogen، أو HO -، $-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ -، $C_1-C_6-alkyl$ -، $halo-C_1-C_6-$ ، $alkyl$ -، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، $H_2N-C_1-C_6-alkyl$ -، $C_2-C_6-alkenyl$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، أو مجموعة $-SR^6$ ؛ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkoxy$ -، أو heterocycloalkyl لها ٣ إلى ٧ أعضاء، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، أو ٣ مجموعات C_1-C_6- ، $C_1-C_6-alkyl$ -، $alkoxy$ -، $halo-C_1-C_6-alkoxy$ -، $-C(=O)O-R^6$ أو $-OH$ ؛

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl- فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:



حيث تشير * إلى نقطة اتصال حلقة aryl أو heteroaryl المذكورة؛ ١٥

R^8 يمثل ذرة hydrogen، أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-OH$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ -، C_1-C_6- ، $alkyl$ -، $halo-C_1-C_6-alkyl$ -، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ -، $HO-C_1-C_6-alkyl$ -، $C_1-C_6-alkoxy$ -، $C_1-C_6-alkyl$ -، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ -، $C_2-C_6-alkenyl$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، $-C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)_2R^6$ ، $N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $O(C=O)OR^6$ ، $-SR^6$ ، $S(=O)_2OH$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، مجموعة $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛ ٢٥

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة heterocycloalkyl- أو heteroaryl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥؛ و

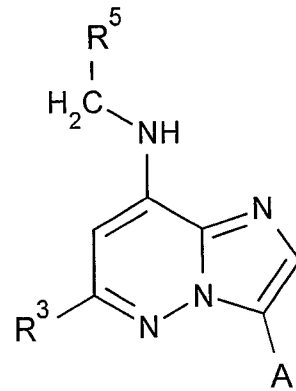
X هو S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b}، C=CR^{6a}R^{6b}. ٥

توضح براءة الويبو ٢٠١١/٠١٣٧٢٩A1 أنه يفضل استخدام المركبات من الصيغة C1، أعلاه، التي فيها R⁸ يمثل مجموعة cyclopropyl لأنها تظهر نشاطًا عاليًا موجهًا لتنشيط Mps-1 أكثر من المركبات من الصيغة C1 التي لا يمثل فيها R⁸ مجموعة cyclopropyl.

لاحظ المخترعون للاختراع الحالي بشكل مثير للدهشة أن المركبات من الصيغة C1 التي فيها يكون R⁸ هو مجموعة غير دائرية بخلاف مجموعة cycloalkyl تبين ثباتًا أيضًا عاليًا. لاحظ المخترعون للاختراع الحالي بشكل مثير للدهشة أن المركبات من الصيغة العامة C1 تبين بالتحديد تأثيرًا تنشيطيًا عاليًا على Mps-1 kinase عندما يمثل R⁶ مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X- التي فيها يتحدد X كما لأجل المركبات من الصيغة I، أعلاه.

لذلك، إن اتحاد R⁸ الذي يمثل مجموعة غير دائرية مع R⁶ الذي يمثل مجموعة aryl-X- لذلك، إن اتحاد R⁸ الذي يمثل مجموعة غير دائرية مع R⁶ الذي يمثل مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X-، ينتج مركبات لها سمات فائقة تنشيطية وأيضية. ١٥

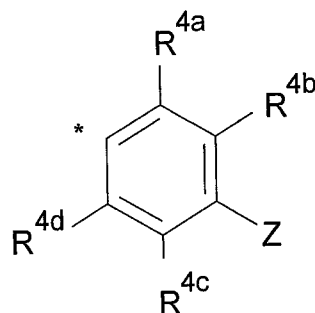
لهذا، في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I:



I

التي فيها:

A يمثل ٢٠



؛ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع

باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ،

R^2 يمثل ذرة hydrogen أو مجموعة $-C_1-C_6-alkyl$ ،

٥ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

٣ مجموعات تتفق من: halogen، -OH، -CN، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ؛

R^3 يمثل مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ ، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $aryl-X$ أو

$heteroaryl-X$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

يمثل R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -

١٠ CN ، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy$ ،

$-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$ ، $NC-C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ،

$alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ،

$alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧

١٥ (أعضاء)، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$

$-C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ،

$halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧

أعضاء، $-C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $aryl$ أو مجموعة $heteroaryl$ ؛

يستبدل اختياريًا $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkynyl$ ، -

٢٠ $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-$

$-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، -

$HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-$

alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₄-
 C₈-cycloalkenyl، -aryl أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣
 أو ٤ مجموعات R⁸؛

R⁶، R^{6a}، R^{6b}، R^{6c}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl،
 ٥ -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -aryl-C₁-C₆-alkyl أو مجموعة -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛
 R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy،
 -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl،
 -C₂-C₆-alkenyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl،
 ١٠ -heterocycloalkyl، -alkynyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl،
 -C(=O)R⁶، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂،
 -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶،
 -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶،
 -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N(H)S(=O)₂R⁶،
 ١٥ -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}،
 -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b}، مجموعة -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}،
 ؛S(=O)(=NR^{6c})R⁶

حيث يستبدل اختياريًا -aryl أو مجموعة heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،
 مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

أو ٢٠

عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl أو -heteroaryl،
 فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:

O(CH₂)₂O، *O(CH₂)O*، *NH(C(=O))NH*، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع
 حلقة -aryl أو -heteroaryl المذكورة؛

R⁸ يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo،
 ٢٥ -C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl،
 -C₂-C₆-alkenyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkynyl،

- heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ،
 - $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $C(=O)N(R^{6a})R^{6b}-$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ،
 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}-$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ،
 - $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ،
 - $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ،
 - $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 - $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ،
 $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2$ heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-

١٠ بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات C_1-C_6 -alkyl.

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

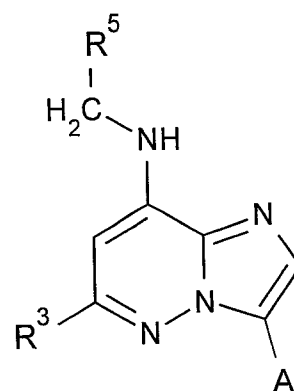
n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

X ينتقى من: S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O، NR^6 ، $CR^{6a}R^{6b}$ ؛

أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt)

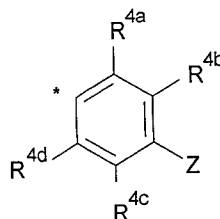
١٥ من ذلك، أو خليط منه.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

التي فيها:



A يمثل

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^2 يمثل ذرة hydrogen، أو مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $C_1-C_6-alkyl$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، أو ٤ مجموعات تتنقى من: halogen، OH، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ، $C_1-C_6-alkoxy$ ؛

R^3 يمثل مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ ، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $aryl-X$ أو $heteroaryl-X$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

ينتقى R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، على حدة من، hydrogen، halogen، -CN، $C_1-C_6-alkyl$ ،

$C_1-C_6-alkoxy$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkoxy$ ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ،

$alkynyl$ ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-(heterocycloalkyl)$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $R^{6a}(R^{6b})N-$ ،

$C_1-C_6-alkyl$ ، $HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ؛

$halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء،

$C_4-C_8-cycloalkenyl$ ، $aryl$ أو مجموعة $heteroaryl$ ؛

يستبدل اختياريًا $C_1-C_6-alkyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6-alkynyl$ ،

$-(CH_2)_m-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-(CH_2)_m-(heterocycloalkyl)$ له ٣ إلى ٧ أعضاء)، $aryl-C_1-$

$C_6-alkyl$ ، $heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ؛

$HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkyl-CN$ ، $C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $halo-C_1-C_6-$

$alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_4-

$C_8-cycloalkenyl$ ، $aryl$ أو مجموعة $heteroaryl$ ، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣،

٤، أو ٥ مجموعات R^8 ؛

- R^{6c} ، R^{6b} ، R^{6a} ، R^6 كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-$ ، $C_6-alkyl$ ، $-C_3-C_6-cycloalkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-aryl-C_1-C_6-alkyl$ أو مجموعة $-heteroaryl-C_1-C_6-alkyl$ ؛
- R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-$ ، $alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-$ ، $alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-C_2-C_6-$ ، $alkynyl-$ ، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $S(=O)R^6$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ أو مجموعة $S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ؛

حيث يستبدل اختياريًا $aryl-$ أو مجموعة $heteroaryl-$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات $-C_1-C_6-alkyl$ ؛ ١٥

عندما توجد مجموعتين R^7 عند $ortho$ بجانب بعضهم على حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*NH(C(=O))NH*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*O(CH_2)_2O*$ حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ المذكورة؛ ٢٠

- R^8 يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6-alkoxy$ ، $-C_1-C_6-alkyl$ ، $-halo-$ ، $C_1-C_6-alkyl$ ، $-R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-alkyl$ ، $-HO-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-$ ، $alkyl-$ ، $-halo-C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl$ ، $-C_2-C_6-alkenyl$ ، $-C_2-C_6-alkynyl$ ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-C(=O)R^6$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ؛ ٢٥

- $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$
- $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$
- مجموعة $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ heterocycloalkyl- $S(=O)_2$ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

٥ حيث تستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء المذكورة أو مجموعة

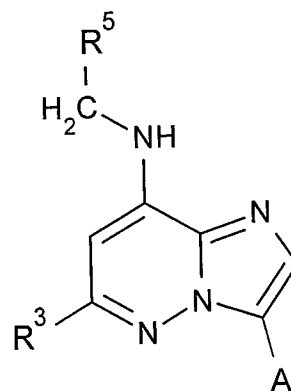
heteroaryl- بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C_1-C_6 -alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

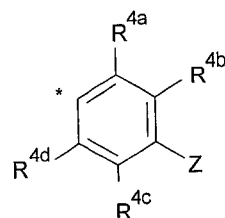
X هو S ، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O ، NR^6 أو $CR^{6a}R^{6b}$ ؛

١٠ في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

التي فيها:



A يمثل

١٥ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

R^2 يمثل مجموعة C_1-C_4 -alkyl؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C_1-C_4 -alkyl المذكورة بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة

واحدة أو مجموعتين تتنقى من: halogen، -OH، -CN، C_1-C_3 -alkyl، C_1-C_4 -alkoxy؛

R^3 يمثل مجموعة aryl-X أو heteroaryl-X، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-X أو

heteroaryl-X المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^7 ؛

ينتقى R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، من hydrogen، halogen، -CN، C_1-C_6 -

alkyl، C_1-C_6 -alkoxy، halo- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkoxy؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -

alkynyl، $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، aryl- C_1-C_6 -alkyl، heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N$ -

C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، HO- C_1-C_6 -alkyl،

heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،

أعضاء، C_4-C_8 -cycloalkenyl، C_2-C_6 -alkynyl، aryl- أو مجموعة heteroaryl؛

يستبدل اختياريًا C_1-C_6 -alkyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkenyl، $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -alkynyl،

$-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، aryl- C_1 -

C_6 -alkyl، heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1-C_6 -alkyl،

HO- C_1-C_6 -alkyl، $-C_1-C_6$ -alkyl-CN، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -

alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $-C_3-C_6$ -cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، C_4 -

aryl-، C_8 -cycloalkenyl، aryl- أو مجموعة heteroaryl، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢،

٣، ٤ أو ٥ مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، HO- C_1 -

C_6 -alkyl، $-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-C_2-C_6$ -alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء،

aryl، heteroaryl، aryl- C_1-C_6 -alkyl أو مجموعة heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl؛

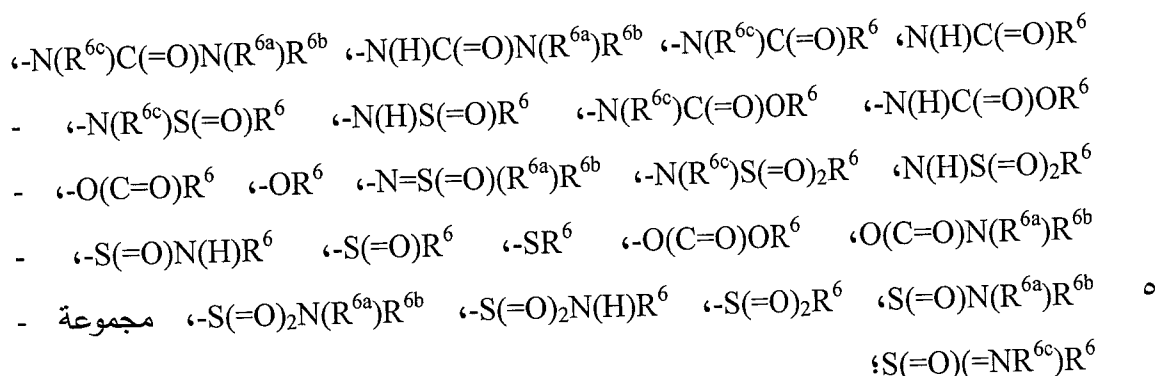
R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو HO، -CN، C_1-C_6 -alkoxy،

$-C_1-C_6$ -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1-C_6 -alkyl، HO- C_1-C_6 -alkyl،

C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، $-C_2-C_6$ -alkenyl، $-C_2-C_6$ -

alkynyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl، heteroaryl، $-C(=O)R^6$ ،

$C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،



حيث يستبدل اختياريًا aryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات C₁-C₆-alkyl- أو

١٠ عندما توجد مجموعتين R⁷ عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R⁷ المذكورتين يشكلان معا جسر:

$-\text{NH}(\text{C}(=\text{O}))\text{NH}-$ ، $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{O}-$ ، $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

R⁸ يمثل hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، أو -C₁-C₆-alkoxy، أو -C₁-C₆-alkyl، أو -halo-،
 C₁-C₆-alkyl، C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، HO-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-،
 halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، C₂-C₆-alkynyl-، C₂-C₆-alkenyl-،
 heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، -C(=O)R⁶،
 -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂،
 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ، $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ،
 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ، $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ،
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{OR}^6$ ، $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ ، $\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ ،
 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{SR}^6$ ، $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ،
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ ، $\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ،
 $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$ أو مجموعة -S(=O)₂-heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

٢٥ حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-

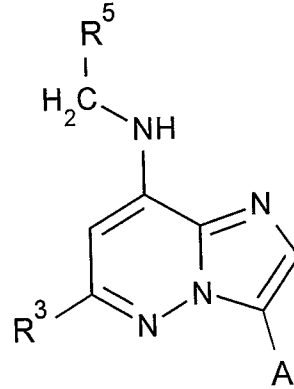
المذكورين، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl-؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

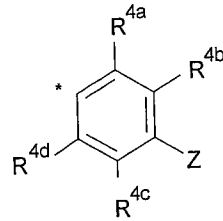
X هو S، S(=O)، S(=O)₂، O، NR⁶، CR^{6a}R^{6b}؛

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I ٥

التي فيها:



A يمثل

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل -C(=O)N(H)R² أو مجموعة -C(=S)N(H)R²؛

R² يمثل مجموعة methyl- أو ethyl-؛

١٠

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة methyl- أو ethyl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

مجموعة أو مجموعتين تنتقيان من: halogen، -OH، -CN، -C₁-C₃-alkoxy؛

R³ يمثل مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X-، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-X- أو

heteroaryl-X-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ مجموعات R⁷؛

ينتقى R^{4a}، R^{4b}، R^{4c}، R^{4d}، كل على حدة، من hydrogen، halogen، -CN، -C₁-C₆-

١٥

alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-، halo-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-؛

R⁵ يمثل ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-،

alkynyl، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧

أعضاء)، -aryl-C₁-C₆-alkyl-، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-، -C₁-C₆-alkyl-CN، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₃-C₆-cycloalkyl-، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₄-C₈-cycloalkenyl-، -aryl- أو مجموعة -heteroaryl-؛

٥ يستبدل اختياريًا -C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkynyl، -، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، -(CH₂)_m-(heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -aryl-C₁-، -C₆-alkyl، -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkyl-CN، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-، -C₃-C₆-cycloalkyl، -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₄-، -C₈-cycloalkenyl، -aryl- أو مجموعة -heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥ مجموعات R⁸؛

R⁶، R^{6a}، R^{6b}، R^{6c}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو -C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -aryl-C₁-C₆-alkyl أو مجموعة -heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛

١٥ R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-، -alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -C₂-C₆-، -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -aryl، -heteroaryl، -C(=O)R⁶، -، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N(H)S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b} أو مجموعة -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ ٢٥

حيث يستبدل اختياريًا -aryl أو مجموعة -heteroaryl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسرا:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛ ٥

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -CN، -C₁-C₆-alkoxy-، -C₁-C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-، -HO-C₁-C₆-alkyl-، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkyl-، -alkyl-، -halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، -C₂-C₆-alkenyl-، -C₂-C₆-alkynyl-، -heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، -C(=O)R⁶، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، -N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، -N(H)S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(R^{6a})R^{6b} ١٥

مجموعة -S(=O)₂-heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

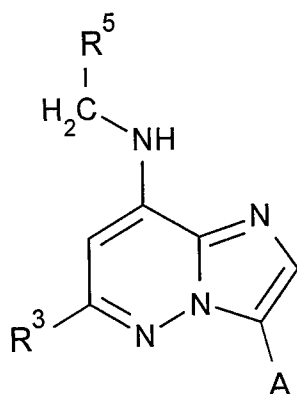
حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و ٢٠

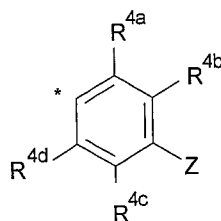
X هو S(=O)₂، O، NR⁶ أو CR^{6a}R^{6b}؛

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

التي فيها:



A يمثل

٥ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

R^2 يمثل مجموعة $-C_1-C_4\text{-alkyl}$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $-C_1-C_4\text{-alkyl}$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

مجموعة أو مجموعتين تتنقى من: OH، -CN، - $C_1-C_3\text{-alkoxy}$ ، - $C_1-C_4\text{-alkoxy}$ ؛

١٠ R^3 يمثل مجموعة aryl-X أو heteroaryl-X ، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-X أو

heteroaryl-X المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة أو مجموعتين R^7 ؛

ينتقى R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، من hydrogen، halogen، -CN، $-C_1-C_6\text{-alkyl}$ ؛

alkyl- ، $-C_1-C_6\text{-alkoxy}$ ، $\text{halo-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $\text{halo-}C_1-C_6\text{-alkoxy-}$ ؛

R^5 يمثل ذرة hydrogen، أو $-C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6\text{-alkenyl}$ ، $-(CH_2)_n-C_2-C_6\text{-}$ ؛

١٥ alkynyl ، $-(CH_2)_m-C_3-C_6\text{-cycloalkyl}$ ، $-(CH_2)_m\text{-heterocycloalkyl}$ له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $\text{aryl-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $\text{heteroaryl-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $\text{halo-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $R^{6a}(R^{6b})N\text{-}$

$-C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $\text{HO-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ، $-C_1-C_6\text{-alkyl-CN}$ ، $-C_1-C_6\text{-alkoxy-}C_1-C_6\text{-alkyl-}$ ؛

heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء، C₃-C₆-cycloalkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، ary- أو مجموعة heteroaryl-؛

يستبدل اختياريًا C₁-C₆-alkyl-، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkenyl، -(CH₂)_n-C₂-C₆-alkynyl، -، -aryl-C₁-، -(CH₂)_m-C₃-C₆-cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -، -C₆-alkyl، heteroaryl-C₁-C₆-alkyl، halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -، HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-alkyl-CN، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -halo-C₁-C₆-، -C₄-، alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -C₄-، ary- أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣، ٤، أو ٥ مجموعات R⁸؛

١٠. R⁶، R^{6a}، R^{6b}، R^{6c}، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-، C₆-alkyl، -C₃-C₆-cycloalkyl، -C₂-C₆-alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -ary-، heteroaryl، -aryl-C₁-C₆-alkyl أو مجموعة heteroaryl-C₁-C₆-alkyl؛

R⁷ يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، -C₁-C₆-alkoxy، -C₁-C₆-، alkyl، halo-C₁-C₆-alkyl، -R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl، -HO-C₁-C₆-alkyl، -C₁-C₆-، alkoxy-C₁-C₆-alkyl، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl، -C₂-C₆-alkenyl، -C₂-C₆-، alkynyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، -ary-، heteroaryl، -C(=O)R⁶، -، C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، C(=O)N(H)R^{6a}، -C(=O)O-R⁶، -N(R^{6a})R^{6b}، -NO₂، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})C(=O)R⁶، N(H)C(=O)R⁶، -N(R^{6c})S(=O)R⁶، -N(H)S(=O)R⁶، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶، -N(H)C(=O)OR⁶، -O(C=O)R⁶، -OR⁶، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶، N(H)S(=O)₂R⁶، -S(=O)N(H)R⁶، -S(=O)R⁶، -SR⁶، -O(C=O)OR⁶، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}، -S(=O)₂N(H)R⁶، -S(=O)₂R⁶، S(=O)N(R^{6a})R^{6b} أو مجموعة S(=O)(=NR^{6c})R⁶؛

حيث يستبدل اختياريًا ary- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة،

٢٥ مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات C₁-C₆-alkyl-؛

أو

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة aryl- أو heteroaryl-، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسرا:

O(CH₂)O ، *O(CH₂)₂O* ، *NH(C(=O))NH* ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة aryl- أو heteroaryl- المذكورة؛

R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen ، أو -CN ، -C₁-C₆-alkoxy ، -C₁-C₆-alkyl ، -C₁-C₆-alkynyl ، HO-C₁-C₆-alkyl- ، $R^{6a}(R^{6b})N$ -C₁-C₆-alkyl- ، halo-C₁-C₆-alkyl- ، C₂-C₆-alkenyl- ، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl- ، heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء ، aryl- ، heteroaryl- ، -C(=O)R⁶ ، -C(=O)N(R^{6a})R^{6b} - ، -C(=O)O-R⁶ ، -N(R^{6a})R^{6b} ، -NO₂ ، -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b} ، N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b} - ، -N(R^{6c})C(=O)R⁶ ، N(H)C(=O)R⁶ ، -N(R^{6c})S(=O)R⁶ ، -N(H)S(=O)R⁶ ، -N(R^{6c})C(=O)OR⁶ ، -N(H)C(=O)OR⁶ ، -O(C=O)R⁶ ، -OR⁶ ، -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b} ، -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶ ، N(H)S(=O)₂R⁶ ، -S(=O)N(H)R⁶ ، -S(=O)R⁶ ، -SR⁶ ، -O(C=O)OR⁶ ، O(C=O)N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} ، -S(=O)₂N(H)R⁶ ، -S(=O)₂R⁶ ، S(=O)N(R^{6a})R^{6b} - مجموعة ، heterocycloalkyl)-S(=O)₂ ، S(=O)(=NR^{6c})R⁶ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

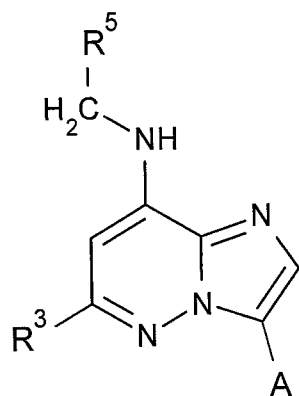
حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء أو مجموعة heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات -C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛ و

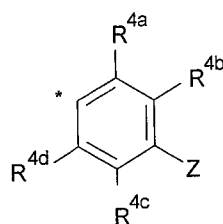
X هو S ، S(=O) ، S(=O)₂ ، O ، NR⁶ أو CR^{6a}R^{6b}.

في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

التي فيها:



A يمثل

٥ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-C(=O)N(H)R^2$ أو مجموعة $-C(=S)N(H)R^2$ ؛

R^2 يمثل مجموعة $-C_1-C_4\text{-alkyl}$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $-C_1-C_4\text{-alkyl}$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

مجموعة أو مجموعتين تتقي من: $-OH$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_3\text{-alkoxy}$ ، $-C_1-C_4\text{-alkoxy}$ ؛

١٠ R^3 ينتقى من $-aryl-X$ أو $-heteroaryl-X$ ، حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $-aryl-X$ أو

$-heteroaryl-X$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة أو مجموعتين R^7 ؛

ينتقى R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، من $-CN$ ، $-C_1-C_6$ ، $-hydrogen$ ، $-halogen$ ؛

$-alkyl$ ، $-C_1-C_6\text{-alkoxy}$ ، $-halo-C_1-C_6\text{-alkyl}$ أو $-halo-C_1-C_6\text{-alkoxy}$ ؛

R^5 يمثل ذرة $-hydrogen$ ، $-C_1-C_6\text{-alkyl}$ ، $-(CH_2)_m\text{-heterocycloalkyl}$ له ٣ إلى ٧

١٥ أعضاء)، $-aryl$ أو مجموعة $-heteroaryl$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة $-C_1-C_6\text{-alkyl}$ ، $-(CH_2)_m\text{-heterocycloalkyl}$ له ٣ إلى ٧

أعضاء)، $-aryl$ أو $-heteroaryl$ المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤

مجموعات R^8 ؛

- R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، $-HO-C_1-$ ، C_6 -alkyl، $-C_3-C_6$ -cycloalkyl، $-C_2-C_6$ -alkenyl، $-heterocycloalkyl$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl$ ، $-heteroaryl$ ، $-aryl-C_1-C_6$ -alkyl أو مجموعة $-heteroaryl-C_1-C_6$ -alkyl؛
- R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy، $-C_1-C_6-$ ، $alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-، $HO-C_1-C_6$ -alkyl-، C_1-C_6- ، $alkoxy-C_1-C_6$ -alkyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، C_2-C_6 -alkenyl-، C_2-C_6- ، $alkynyl-$ ، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl-$ ، $heteroaryl-$ ، $-C(=O)R^6$ ،
- $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
- $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ،
- $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ،
- $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-SR^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ،
- أو ١٥

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسر:

$*O(CH_2)_2O*$ ، $*O(CH_2)O*$ ، $*NH(C(=O))NH*$ ، حيث يمثل * نقطة الاتصال مع حلقة $aryl-$ أو $heteroaryl-$ المذكورة؛

- R^8 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو $-CN$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy، $-C_1-C_6$ -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6- ، $HO-C_1-C_6$ -alkyl-، $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -alkyl-، $halo-C_1-C_6$ -alkyl
- $alkyl-$ ، $halo-C_1-C_6$ -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl-، C_2-C_6 -alkenyl-، C_2-C_6 -alkynyl-، $heterocycloalkyl-$ له ٣ إلى ٧ أعضاء، $-aryl-$ ، $heteroaryl-$ ، $-C(=O)R^6$ ،
- $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ،
- $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ،
- $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ،
- ٢٥

- $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ، $-\text{SR}^6$ ، $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ ، $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$
 - $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ ، $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ، $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ ، $\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$
 $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$ - heterocycloalkyl)- $\text{S}(=\text{O})_2$ له ٣ إلى ٧ أعضاء؛

حيث يستبدل اختياريًا heterocycloalkyl- له ٣ إلى ٧ أعضاء المذكورة أو مجموعة

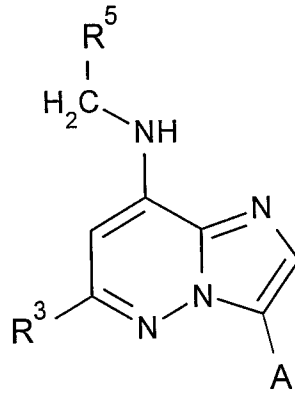
heteroaryl-، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات C₁-C₆-alkyl؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X هو S، $\text{S}(=\text{O})_p$ ، $\text{S}(=\text{O})_2$ ، O، NR^6 أو $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$.

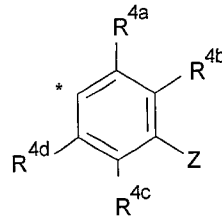
في تجسيد مفضل آخر، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة العامة I:



I

١٠

التي فيها:



A يمثل

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

Z يمثل $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^2$ أو مجموعة $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{H})\text{R}^2$ ؛

R^2 يمثل مجموعة C₁-C₄-alkyl؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة C₁-C₄-alkyl المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع

مجموعة أو مجموعتين تتنقى من: OH، -CN، halogen، -C₁-C₃-alkoxy، -C₁-C₄-alkoxy؛

١٥

R^3 يمثل مجموعة aryl-X أو heteroaryl-X؛ حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl-X أو heteroaryl-X، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع مجموعة أو مجموعتين R^7 ؛

ينتقى R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} ، R^{4d} ، كل على حدة، من hydrogen، halogen، -CN، C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy، halo- C_1-C_6 -alkoxy، halo- C_1-C_6 -alkyl،

R^5 يمثل ذرة hydrogen، C_1-C_6 -alkyl، $-(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، aryl- أو مجموعة heteroaryl-؛

حيث يستبدل اختياريًا $-(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، aryl- أو مجموعة heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R^8 ؛

R^6 ، R^{6a} ، R^{6b} ، R^{6c} ، كل على حدة، يمثل، ذرة hydrogen، أو C_1-C_6 -alkyl، -HO- C_1 ، C_6 -alkyl، C_3-C_6 -cycloalkyl، C_2-C_6 -alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، aryl- C_1-C_6 -alkyl أو مجموعة heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl؛

R^7 يمثل ذرة hydrogen أو ذرة halogen، أو -HO، -CN، C_1-C_6 -alkoxy، C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkyl، $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1-C_6 -alkyl، HO- C_1-C_6 -alkyl، C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، halo- C_1-C_6 -alkoxy- C_1-C_6 -alkyl، C_2-C_6 -alkenyl، heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)R^6$ ، $C(=O)N(H)R^{6a}$ ، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-C(=O)O-R^6$ ، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-NO_2$ ، $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ ، $N(H)C(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ، $-N(H)S(=O)R^6$ ، $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ، $-N(H)C(=O)OR^6$ ، $-O(C=O)R^6$ ، $-OR^6$ ، $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ، $N(H)S(=O)_2R^6$ ، $-S(=O)N(H)R^6$ ، $-S(=O)R^6$ ، $-SR^6$ ، $-O(C=O)OR^6$ ، $O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-S(=O)_2N(H)R^6$ ، $-S(=O)_2R^6$ ، $S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، مجموعة $S(=O)(=NR^{6c})R^6$ ؛

حيث تستبدل اختياريًا مجموعة aryl- أو heteroaryl- المذكورة، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢ أو ٣ مجموعات C_1-C_6 -alkyl؛

عندما توجد مجموعتين R^7 عند ortho بجانب بعضهم على حلقة -aryl أو -heteroaryl، فإن مجموعتي R^7 المذكورتين يشكلان معا جسرا:

$^*O(CH_2)_2O^*$ ، $^*O(CH_2)O^*$ ، $^*NH(C(=O))NH^*$ ، حيث تشير * إلى نقطة اتصال حلقة -aryl أو -heteroaryl المذكورة؛

٥ R^8 يمثل ذرة halogen، مجموعة -CN، $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو $-OR^6$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦؛

n هو عدد صحيح من صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥؛

X هو، S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O، NR^6 أو $CR^{6a}R^{6b}$.

١٠ من المفهوم أن الاختراع الحالي يتعلق باتحاد فرعي خلال أي تجسيد أو جانب من الاختراع الحالي من المركبات من الصيغة العامة I، أعلاه.

بتحديد أكثر، يوفر الاختراع الحالي مركبات من الصيغة العامة I التي تتضح في القسم التجريبي من هذا النص، أدناه.

١٥ قد تحتوي المركبات من هذا الاختراع على مركز غير متماثل الذرة واحد أو أكثر، اعتمادا على مكان وطبيعة البدائل المختلفة المرغوبة. قد توجد ذرات carbon غير متماثلة في الهيئة (R) أو (S)، ينتج في شكل خليط racemic في حالة مركز غير متماثل الذرة فردي، وخطات diastereomeric في حالة مراكز غير متماثلة الذرة متعددة. في الأمثلة الحالية، قد يوجد أيضا عدم التماثل خلال تدوير محدود الذي يعطي رابطة، على سبيل المثال، رابطة مركزية مجاورة لحلقتين aromatic مستبدلتين من المركبات المحددة.

٢٠ قد توجد أيضا بدائل على الحلقة في سواء شكل cis أو trans. يعني هذا أن كل هذه الهيئات (متضمنة enantiomers و diastereomers)، تدخل خلال نطاق الاختراع الحالي.

إن المركبات المفضلة هي تلك التي تنتج نشاط بيولوجي مرغوب أكثر. إن isomers منفصلة، نقية أو نقية جزئيا وخطات stereoisomers أو racemic أو diastereomeric من مركبات هذا الاختراع تدخل أيضا خلال نطاق الاختراع الحالي. يمكن أن تحدث نقية وفصل هذه المواد بواسطة تقنيات قياسية معروفة في الفن.

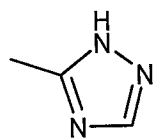
٢٥ يمكن إنتاج isomers بصرية بواسطة انحلال خطات racemic طبقا لعمليات تقليدية، على سبيل المثال، بتشكيل أملاح diastereoisomeric باستخدام حمض أو قاعدة نشطة بصريا أو تشكيل diastereomers تساهمية. إن أمثلة على أحماض ملائمة هي حمض tartaric،

diacetyltartaric، ditoluoyltartaric و camphorsulfonic. يمكن فصل خلطات من diastereoisomers في diastereomers الفردية الخاصة بها اعتمادا على الاختلافات الفيزيائية و/أو الكيميائية بواسطة طرق معروفة في الفن، على سبيل المثال، بواسطة تحليل كروماتوجرافي أو تبلور وظيفي. تتحرر بعدئذ قواعد أو أحماض نشطة بصريا من أملاح diastereomeric المنفصلة. تشمل عملية مختلفة لفصل isomers بصرية استخدام تحليل كروماتوجرافي chiral (مثلا، أعمدة chiral HPLC)، مع أو بدون اشتقاق تقليدي مختار بشكل مفضل لتحقيق أكبر قدر لانفصال enantiomers. تصنع أعمدة chiral HPLC مناسبة بواسطة Diacel، مثلا، Chiracel OD و Chiracel OJ ضمن الآخرين، أي منها منتقاة روتينيا. تكون أيضا انفصالات إنزيمية مع أو بدون الانشقاق مفيدة. يمكن بالمثل إنتاج مركبات نشطة بصريا من هذا الاختراع بواسطة تخليقات chiral باستخدام مواد بادئة نشطة بصريا. ٥

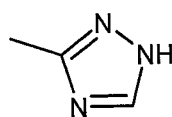
لتحديد أنواع مختلفة من isomers من بعضها يتم عمل مرجع آخر إلى IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

يتضمن الاختراع الحالي كل stereoisomers الممكنة من مركبات الاختراع الحالي مثل stereoisomers فردية، أو كأى خليط من stereoisomers المذكورة، بأي نسبة. قد يتم عزل stereoisomer الفردي، مثلا enantiomer فردي أو diastereomer فردي، من مركب الاختراع الحالي بواسطة أي حالة مناسبة من طرق الفن، مثل التحليل الكروماتوجرافي، بالتحديد تحليل كروماتوجرافي chiral، على سبيل المثال. ١٥

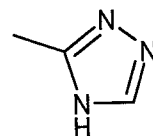
إضافة لذلك، تدخل ضمن مركبات الاختراع الحالي tautomers. على سبيل المثال، يمكن أن يدخل أي مركب من الاختراع الحالي الذي يحتوي على جزء pyrazole كمجموعة heteroaryl على سبيل المثال مثل 1H tautomer، أو 2H tautomer، أو حتى خليط من أي كمية من اثنين tautomers، أو جزء triazole على سبيل المثال مثل 1H tautomer، 2H tautomer، أو 4H tautomer، أو حتى خليط في أي كمية من 1H، 2H و 4H tautomers المذكورين، يعني هذا: ٢٠



1H-tautomer



2H-tautomer



4H-tautomer

يتضمن الاختراع الحالي كل tautomers الممكنة من مركبات الاختراع الحالي مثل tautomers فردية، أو أي خليط من tautomers المذكورة، بأي نسبة. إضافة لذلك، يمكن أن تدخل مركبات الاختراع الحالي مثل N-oxides، بحيث يكون nitrogen واحد على الأقل من مركبات الاختراع الحالي oxidised. يتضمن الاختراع الحالي كل هذه N-oxides الممكنة. ٥

علاوة على هذا، يضم الاختراع الحالي جميع الأشكال البلورية الممكنة، أو متعددات الأشكال، من مركبات الاختراع الحالي، إما كمعدّات أشكال فردية أو كخليط من أكثر من متعدد شكل واحد، بأي نسبة.

يمكن أن يوجد الاختراع الحالي مثل hydrate، أو كمادة منحلة، حيث تحتوي مركبات الاختراع الحالي على مذيبات قطبية، بالتحديد ماء، methanol أو ethanol على سبيل المثال ١٠ كعنصر بنائي من شبكة بلورية من المركبات. قد توجد كمية المذيبات القطبية، بالتحديد الماء، بنسبة متوازنة كيميائياً أو غير متوازنة كيميائياً. في حالة المذيبات متوازنة كيميائياً، فإن مثلاً hydrate، مواد منحلة أو hydrates (hemi-، (semi-)، mono-، sesqui-، di-، tri-، tetra-، penta-، إلخ، على التوالي، تكون ممكنة. يتضمن الاختراع الحالي كل هذه hydrates أو المواد المنحلة. ١٥

في أحد تجسيّدات الجوانب المذكورة أعلاه، يتعلق الاختراع بمركبات من الصيغة I، طبقاً لأي واحد من التجسيّدات المذكورة أعلاه، في شكل isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، أو خليط منها.

لقد وجد على نحو مثير للدهشة أن مركبات الاختراع الحالي المذكورة تثبط Mps-1 kinase بكفاءة ولهذا قد تستخدم لمعالجة أو الوقاية من أمراض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة أو أمراض يصاحبها نمو خلوي غير متحكم فيه، انقسام خلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة، بصفة خاصة نمو خلوي غير متحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة يسببها Mps-1 kinase، مثلاً أورام دموية، أورام صلبة، و/أو الأمراض السرطانية منها، مثلاً سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليففاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة ٢٥

متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ، أورام الصدر متضمنة أورام الرئة في خلية غير صغيرة وفي خلية صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام نديية وأورام أخرى متعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، أورام المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، والسرقيات، و/أو الأمراض السرطانية منها.

٥ لهذا من المتوقع أن تكون مركبات الصيغة I أعلاه ذات فائدة كبيرة عند استعمالها كعوامل علاجية.

تبعاً لهذا، في أحد التجسيديات، يوجه الاختراع الحالي إلى مركب من الصيغة العامة I أعلاه أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، بصفة خاصة ملح مقبول دوائياً من ذلك، أو خليط من ذلك، ليستخدم في معالجة أو الوقاية من مرض.

١٠ في تجسيد آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة لمعالجة اضطرابات يصاحبها عمليات زائدة للانقسام الخلوي غير المتحكم فيه في مريض بحاجة لتلك المعالجة، وتشمل إعطاء المريض كمية فعالة من مركب الصيغة I.

١٥ إن مصطلح "يعالج (treating)" أو "معالجة (treatment)" كما ذكر طوال هذه الوثيقة يستخدم تقليدياً بنفس معنى مثلاً تدبر أو رعاية كائن بغرض التخلص من، تخفيف، تقليل، إشفاء، تحسين حالة مرضية أو اضطراب، مثلاً ورم سرطاني.

٢٠ إن مصطلح "كائن (subject)" أو "مريض (patient)" يتضمن كائنات معرضة لتعاني من اضطراب انقسام خلوي أو تستفيد بخلاف هذا من إعطاء مركب الاختراع، مثل الادميين والحيوانات غير آدمية. يتضمن الادميون المفضلون مرضى آدميين يعانون أو عرضة لأن يعانون من اضطراب انقسام خلوي أو حالة مصاحبة، كما وصف هنا. يتضمن مصطلح "حيوانات غير آدمية (non-human animals)" الفقاريات، مثل الثدييات، مثلاً كائنات رئيسة غير آدمية، خراف، أبقار، كلاب، قطط وقوارض، مثل الفئران وغير الثدييات مثل الدجاج، البرمائيات والزواحف، إلخ.

٢٥ إن مصطلح "اضطراب انقسام خلوية (cell proliferative disorder)" أو "اضطراب مصاحب لعمليات زائدة للانقسام الخلوي غير المتحكم فيه (disorder associated with enhanced uncontrolled proliferative cellular processes)" يتضمن اضطرابات يتدخل فيها انقسام خلوي غير مرغوب أو غير متحكم فيه. يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي لمنع، تثبيط،

إعاقة، خفض، تقليل أو التحكم في الانقسام الخلوي و/أو التقسيم الخلوي، و/أو إحداث موت مبرمج للخلايا. تشتمل الطريقة على أن الكائن الذي بحاجة لذلك، متضمنا كائن ثديي، متضمنا آدمي، يأخذ كمية من مركب من هذا الاختراع، أو ملح، isomer، متعدد شكل، ناتج أيض، hydrate أو مادة منحلة (solvate) مقبولين دوائيا من ذلك وتكون الكمية فعالة لمعالجة أو منع الاضطراب. ٥

في تجسيد آخر، يتناول الاختراع الحالي مركب من الصيغة العامة I، أو isomer فراغي، hydrate، N-oxide، tautomer، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، تحديدا ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو خليط من ذلك، ليستخدم في معالجة أو الوقاية من مرض، حيث يكون المرض المذكور عبارة عن مرض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة أو أمراض يصاحبها نمو خلوي غير متحكم فيه، انقسام خلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة، ممر protein kinase ينشطه مولد للانقسام الفتيلي (MEK-ERK)، تحديدا أكثر يكون مرض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة ١٥ عبارة عن أورام دموية، أورام صلبة، و/أو الأمراض السرطانية منها، مثلا سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليمفاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ، أورام الصدر متضمنة أورام الرئة في خلية غير صغيرة وفي خلية صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام ثديية وأورام أخرى متعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، والسرقيات، و/أو الأمراض السرطانية منها. ٢٥

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بأشكال مفيدة من المركبات الموضحة هنا، مثل مواد أيض، hydrates، مواد منحلة (solvates)، عقاقير أولية (prodrugs)، أملاح (salts)، بالتحديد أملاح مقبولة دوائيا، في esters محلل مع hydrogen في الجسم الحي، ومواد ترسيب تساهمية.

٢٥ إن المصطلح "ملح مقبول دوائيا (pharmaceutically acceptable salt)" يشير إلى ملح إضافة حمض غير عضوي أو عضوي غير سام نسبيا من مركب الاختراع الحالي. على سبيل المثال، انظر:

S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

قد يكون ملح مقبول دوائيا مناسب من الاختراع الحالي هو، على سبيل المثال، ملح إضافة حمض من الاختراع الحالي يحمل ذرة nitrogen، في سلسلة أو حلقة، على سبيل المثال، الذي يكون قاعدي بشكل كاف، مثل ملح إضافة حمض مع حمض غير عضوي، مثل حمض nitric، أو phosphoric، bisulfuric، sulfuric، hydroiodic، hydrobromic، hydrochloric ٥ على سبيل المثال، أو مع حمض عضوي، مثل حمض acetoacetic، acetic، formic، undecanoic، heptanoic، hexanoic، butyric، propionic، trifluoroacetic، pyruvic، cinnamic، camphoric، 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic، salicylic، benzoic، lauric، pamoic، nicotinic، 3-hydroxy-2-naphthoic، digluconic، cyclopentanepropionic ١٠ 2-، pivalic، picric، 3-phenylpropionic، persulfuric، pectinic، trifluoromethanesulfonic، sulfamic، itaconic، hydroxyethanesulfonate، para-toluenesulfonic، benzenesulfonic، ethansulfonic، dodecylsulfuric، camphorsulfonic، naphthalenedisulfonic، 2-naphthalenesulfonic، methansulfonic، adipic، malic، succinic، malonic، oxalic، lactic، stearic، tartaric، citric، acid ١٥، glucoheptanoic، ascorbic، mandelic، D-gluconic، fumaric، maleic، alginic، thiocyanic، أو hemisulfuric، sulfosalicylic، aspartic، glycerophosphoric، على سبيل المثال.

إضافة لذلك، يكون ملح مقبول دوائيا مناسب آخر من مركب الاختراع الحالي الذي يكون حمضي بشكل كاف، هو ملح فلز قلوي، على سبيل المثال ملح sodium أو potassium، ملح فلز أرضي قلوي، على سبيل المثال ملح calcium أو magnesium، ملح ammonium أو ملح مع قاعدة عضوية يوفر cation مقبول فسيولوجيا، على سبيل المثال ملح مع N-methyl- ٢٠ 1,6-، dicyclohexylamine، lysine، ethyl-glucamine، dimethyl-glucamine، glucamine، tris-hydroxy-، serinol، sarcosine، glucosamine، ethanolamine، hexadamine، 1-amino-2,3,4-butanetriol، aminopropandiol، قاعدة sovak، methyl-aminomethane. ٢٥ إضافيا، قد تصبح مجموعات تحتوي على nitrogen قاعدي رباعية مع هذه العوامل مثل lower alkyl halides، methyl، ethyl، propyl، butyl chlorides، bromides و iodides؛ dialkyl sulfates مثل dimethyl، diethyl

و dibutyl sulfate و diamyl sulfates، halides طويلة السلسلة مثل decyl، lauryl، myristyl و strearyl chlorides، bromides و iodides، aralkyl halides مثل benzyl و phenethyl bromides وآخرين.

٥ سوف يدرك هؤلاء المهرة في الفن أن أملاح إضافة الحمض من المركبات المحددة قد تحضر بتفاعل المركبات مع حمض عضوي أو غير عضوي ملائم خلال أي عدد من الطرق المعروفة. بطريقة بديلة، تحضر أملاح فلزية أرضية قلوية وقلوية من مركبات حمضية من الاختراع بتفاعل المركبات من الاختراع مع قاعدة ملائمة خلال تشكيلة من الطرق المعروفة. يتضمن الاختراع الحالي كل الأملاح الممكنة من مركبات الاختراع الحالي كألاح فردية، أو كأي خليط من الأملاح المذكورة، بأي نسبة.

١٠ حسب الاستخدام هنا، فإن المصطلح "ester قابل للتحلل مائيا في الجسم الحي" يعني ester قابل للتحلل مائيا في الجسم الحي من مركب الاختراع الحالي يحتوي على مجموعة carboxy أو hydroxy، على سبيل المثال، ester مقبول دوائيا القابل للتحلل مائيا في جسم الانسان أو الحيوان لإنتاج الحمض أو alcohol الأصلي. إن esters مقبولة دوائيا مناسبة لأجل carboxy تتضمن، على سبيل المثال alkyl، cycloalkyl و phenylalkyl، مستبدل اختياريًا، بالتحديد benzyl esters، C₁-C₆ alkoxymethyl esters، مثلاً methoxymethyl، C₁-C₆ alkanoyloxymethyl esters، مثلاً pivaloyloxymethyl، phthalidyl esters، C₃-C₈ cycloalkoxy-carbonyloxy-C₁-C₆ alkyl esters، مثلاً، 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl؛ 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters، مثلاً 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl، و C₁-C₆-alkoxycarbonyloxyethyl esters، مثلاً 1-methoxycarbonyloxyethyl، وقد تتشكل عند أي مجموعة carboxy في المركبات من هذا الاختراع.

٢٠ إن ester قابل للتحلل مائيا في الجسم الحي من مركب الاختراع الحالي يحتوي على مجموعة hydroxy يتضمن esters غير عضوية مثل phosphate esters و [alpha]-acyloxyalkyl ethers ومركبات متعلقة بها التي كنتيجة لتحلل هبوط ester في الجسم الحي مائيا تعطي مجموعة hydroxy الأصلية. إن أمثلة على [alpha]-acyloxyalkyl ethers تتضمن acetoxymethoxy و 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. إن انتقاء ester القابل للتحلل مائيا في الجسم الحي يشكل مجموعات لأجل hydroxyl تتضمن alkanoyl، benzoyl، phenylacetyl و benzoyl، مستبدل و phenylacetyl، alkoxycarbonyl (لإعطاء

alkyl carbonate esters)، dialkylcarbamoyl و N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (لإعطاء carbamates)، dialkylaminoacetyl و carboxyacetyl. يغطي الاختراع الحالي كل هذه esters.

٥ قد تعطى مركبات الصيغة I كعامل دوائي فردي أو متحد مع عامل علاجي إضافي واحد أو أكثر حيث لا ينتج عن الاتحاد آثار جانبية ضارة. إن علاج الاتحاد هذا يتضمن إعطاء مستحضر جرعة دوائية فردية محتوية على مركب من الصيغة I وعامل علاجي إضافي واحد أو أكثر، وكذلك إعطاء مركب من الصيغة I وكل عامل علاجي إضافي في مستحضر جرعة دوائية منفصل خاص به. على سبيل المثال، قد يعطى مركب من الصيغة I وعامل علاجي إلى المريض معا في تركيبة جرعة معوية فردية مثلا قرص أو كبسولة، أو قد يعطى كل عامل في مستحضر جرعة منفصل.

١٠ عند استخدام جرعة مفضلة، قد يعطى المركب من الصيغة I وعامل علاجي إضافي واحد أو أكثر أساسيا في نفس الوقت (مثلا تزامنيا) أو أزمنة منفصلة متخالفة الترتيب (مثلا تعاقبيا). في أحد الجوانب، يوفر الاختراع تركيبة دوائية مشتملة على مركب من الصيغة العامة I، أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، بالتحديد ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو خليط من ذلك، ومادة حاملة أو مخففة مقبولة دوائيا.

يفضل أن يشتمل الاتحاد الدوائي على:

٢٠ - مركب واحد أو أكثر من الصيغة العامة I، أو isomer فراغي، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، تحديدا ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو خليط من ذلك؛ و

-عامل واحد أو أكثر منتقى من: taxane، مثل Docetaxel، Paclitaxel، أو Taxol؛
epothilone، مثل Ixabepilone، Patupilone، أو Sagopilone؛ Mitoxantrone؛
Prednisolone؛ Dexamethasone؛ Estramustin؛ Vinblastin؛ Vincristin؛ Doxorubicin؛
Adriamycin؛ Idarubicin؛ Daunorubicin؛ Bleomycin؛ Etoposide؛
٢٥ Cyclophosphamide؛ Ifosfamide؛ Procarbazine؛ Melphalan؛ 5-Fluorouracil؛
Capecitabine؛ Fludarabine؛ Cytarabine؛ Ara-C؛ 2-Chloro-2'-deoxyadenosine؛
Thioguanine؛ مضاد androgen، مثل Flutamide، Cyproterone acetate، أو

Bicalutamide؛ Bortezomib؛ مشتق platinum، مثل Cisplatin، أو Carboplatin؛ Chlorambucil؛ Methotrexate، وRituximab.

في جانب آخر أيضا، يوفر الاختراع عملية لتحضير تركيبة دوائية. تتضمن العملية خطوة توحيد مركب واحد على الأقل من الصيغة I كما تحدد أعلاه مع مادة حاملة مقبولة دوائيا واحدة على الأقل، وإعطاء الاتحاد الناتج شكلا مناسباً للإعطاء. ٥

في جانب آخر أيضا، يوفر الاختراع استخداما لمركب من الصيغة I كما تحدد أعلاه لتصنيع تركيبة دوائية لمعالجة أو منع اضطراب انقسام خلية. في تجسيدات معينة، يكون اضطراب انقسام الخلية هو السرطان.

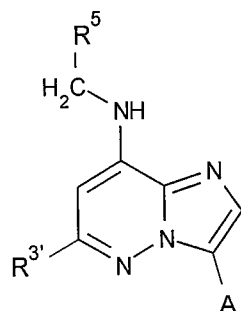
يستطيع المكون النشط من الصيغة I أن يؤثر تأثيرا عاما و/أو موضعيا. لهذا الغرض، يمكن تطبيقه بطريقة مناسبة، مثلا معويا، عن غير الطريق المعوي، رئويا، أنفيا، تحت اللسان، لسانيا، وجنيا، شرجيا، عبر الأدمة، في الملتحمة، في الأنف، أو كزرع أو دعامة. ١٠

عند إعطاء مركبات الاختراع الحالي كمواد دوائية، إلى آدميين وحيوانات، يمكن إعطاؤها بذاتها أو كتركيبة دوائية محتوية على مثلاً ٠,١-٩٩,٥٪ (يفضل أكثر ٠,٥-٩٠٪) من المقوم النشط المتحد مع مادة حاملة مقبولة دوائيا.

بغض النظر عن طريقة الإعطاء المنتقاة، تصاغ مركبات الاختراع، التي قد تستخدم في شكل مميه مناسب، و/أو التركيبات الدوائية من الاختراع الحالي، في أشكال جرعة مقبولة دوائيا بطرق تقليدية معروفة للماهرين في الفن. ١٥

قد تتباين مستويات الجرعة الفعلية والمسار الزمني لإعطاء المقومات النشطة في التركيبات الدوائية من الاختراع بحيث يتم الحصول على الكمية الفعالة من المقوم النشط لتحقيق الاستجابة العلاجية المطلوبة لمريض معين، تركيبة معينة، وطريقة إعطاء معينة، بدون أن تكون سامة للمريض. ٢٠

طبقا لجانب آخر، يوفر الاختراع الحالي طرق لتحضير مركبات من الاختراع الحالي. طبقا لتجسيد أول، يتعلق الاختراع الحالي بطرق لتحضير مركب من الصيغة العامة I، أعلاه، تشتمل الطريقة المذكورة خطوة السماح للمركب الوسطي من الصيغة العامة IV:



IV

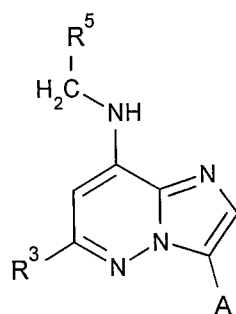
التي فيها A، و R^5 هما حسب التحديد في الصيغة I، أعلاه، و $R^{3'}$ هو مجموعة تاركة؛
ليتفاعل مع المركب من الصيغة العامة IVa:

R^3 -Y

IVa

التي فيها يكون R^3 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Y هو بديل يستبدل في
تفاعل الاقتران، مثل ذرة hydrogen، أو مجموعة boronic acid، أو مجموعة boronic ester،
على سبيل المثال؛

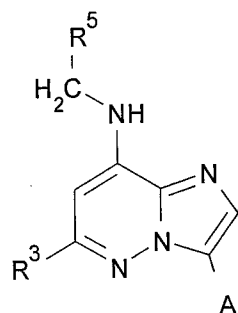
بذلك يعطي مركب من الصيغة I: ١٠



I

التي فيها A، و R^3 و R^5 هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه.

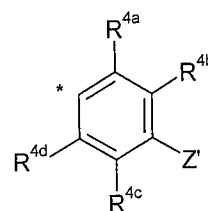
طبقا لتجسيد ثان، يتعلق الاختراع الحالي أيضا بطريقة لتحضير مركب من الصيغة العامة
I، أعلاه، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة Ia: ١٥



Ia

التي فيها R^3 و R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه؛

ويكون A هو



٥

حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛ R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} و R^{4d} هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويمثل Z' مجموعة تنتقي من:

$-C(=S)O-(C_1-C_6\text{-alkyl})$ أو $-C(=O)O-(C_1-C_6\text{-alkyl})$ ، $-C(=S)OH$ ، $-C(=O)OH$

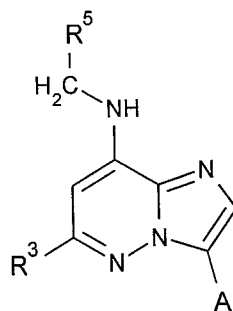
ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة Ib:

١٠



Ib

التي فيها R^2 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، بذلك يعطي، أثناء إزالة الحماية الاختيارية، مركب من الصيغة العامة I:

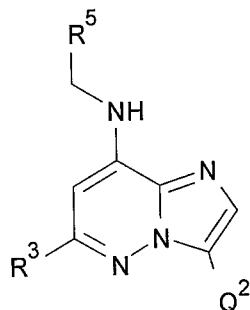


I

١٥

التي فيها R^3 و R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه.

طبقا لتجسيد ثالث، يتعلق الاختراع الحالي أيضا بطريقة لتحضير مركب من الصيغة العامة I، أعلاه، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة II:



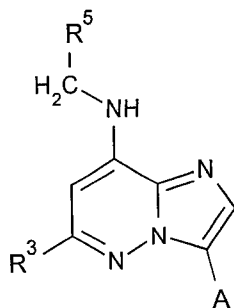
II

التي فيها R^3 و R^5 هما حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Q^2 هو مجموعة تاركة، يفضل أن يكون Q^2 هو ذرة halogen؛ ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة IIa:

A-Y

IIa

التي فيها A هو حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Y هو بديل يستبدل في تفاعل اقتران، مثل مجموعة boronic acid، أو ester من مجموعة boronic acid، على سبيل المثال، بذلك يعطى، أثناء إزالة الحماية الاختياريا، مركب من الصيغة العامة I:

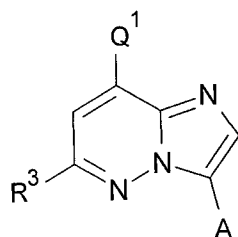


I

التي فيها R^3 ، R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه.

طبقا لتجسيد رابع، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لتحضير مركب من الصيغة العامة I، أعلاه، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة

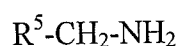
:VII



VII

التي فيها يكون R^3 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Q^1 هو مجموعة تاركة، على سبيل المثال ذرة halogen،

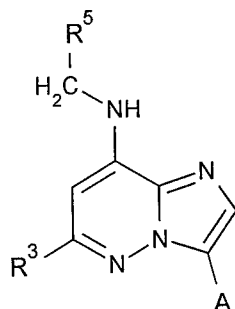
٥ ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة VIIa:



VIIa

التي فيها يكون R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه،

بذلك ينتج، أثناء إزالة الحماية الاختياريا، مركب من الصيغة العامة I:



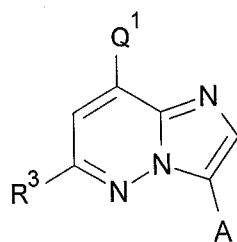
I

التي فيها R^3 ، R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه.

طبقا لجانب خامس، يتعلق أيضا الاختراع الحالي بطريقة لتحضير مركب من الصيغة

العامة I، أعلاه، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة

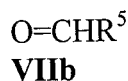
١٥ العامة VII:



VII

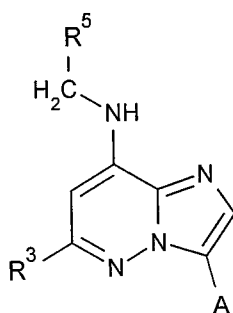
التي فيها يكون R^3 و A حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Q^1 هو مجموعة NH_2 محمية اختياريًا.

ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة VIIb:



٥

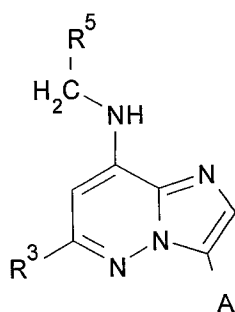
التي فيها يكون R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه،
بذلك يعطى، أثناء إزالة الحماية الاختياريًا، مركب من الصيغة العامة I:



I

١٠ التي فيها R^3 ، R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه.

طبقاً لجانب إضافي، يوفر الاختراع الحالي مركبات وسطية التي تكون مفيدة في تحضير مركبات من الاختراع الحالي من الصيغة العامة I، بالتحديد في الطريقة الموصوفة هنا. بصفة خاصة، يوفر الاختراع الحالي مركبات وسطية من الصيغة العامة Ia:

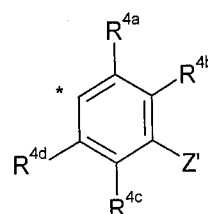


Ia

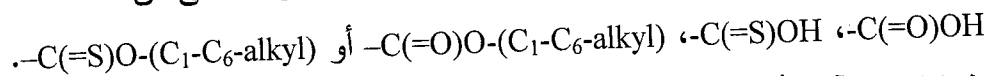
١٥

التي فيها R^3 و R^5 هما حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه؛

و A' هو

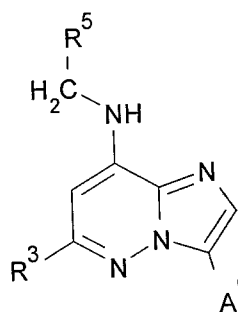


حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛ يكون R^{4c} ، R^{4b} ، R^{4a} و R^{4d} هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويمثل Z' مجموعة تتنقى من:



طبقا لجانب آخر أيضا، يوفر الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسيطة من الصيغة

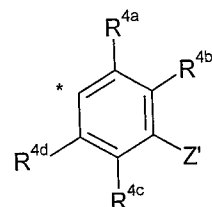
العامة Ia: ٥



Ia

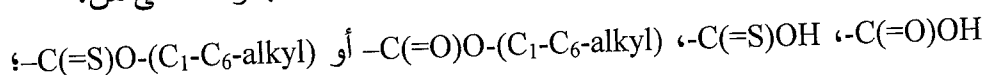
التي فيها يكون R^3 و R^5 هما حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه؛

يكون A' هو



١٠

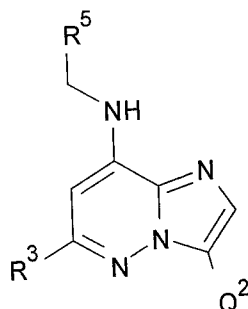
حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛ يكون R^{4c} ، R^{4b} ، R^{4a} و R^{4d} هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويمثل Z' مجموعة تتنقى من:



لتحضير مركب من الصيغة العامة I حسب التحديد أعلاه.

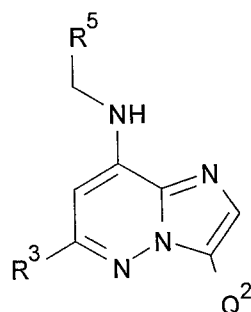
طبقا لجانب آخر، يوفر الاختراع الحالي مركبات وسيطة من الصيغة العامة II:

١٥



II

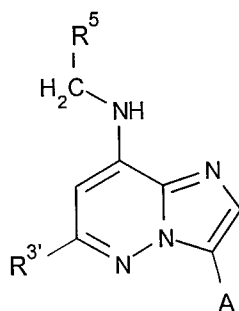
التي فيها يكون R^3 و R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Q^2 هو مجموعة تاركة، يفضل أن يكون Q^2 هو ذرة halogen.
طبقا لجانب آخر أيضا، يوفر الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسيطة من الصيغة العامة II:



II

التي فيها يكون R^3 و R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون Q^2 هو مجموعة تاركة، يفضل أن يكون Q^2 هو ذرة halogen؛
لتحضير مركب من الصيغة العامة I حسب التحديد أعلاه.

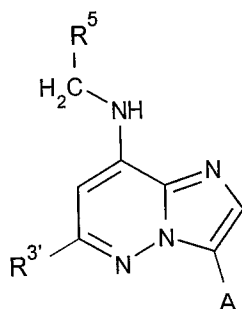
طبقا لجانب آخر أيضا، يوفر الاختراع الحالي مركبات من الصيغة العامة IV: ١٠



IV

التي فيها يكون A و R^5 حسب التحديد في الصيغة العامة I، أعلاه، ويكون $R^{3'}$ هو مجموعة تاركة.

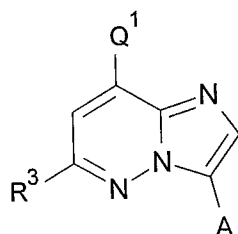
طبقا لجانب آخر، يوفر الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسيطة من الصيغة العامة IV: ١٥



IV

التي فيها يكون A، و R⁵ هم حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويكون R^{3'} هو مجموعة تاركة، لتحضير مركب من الصيغة العامة I حسب التحديد أعلاه.

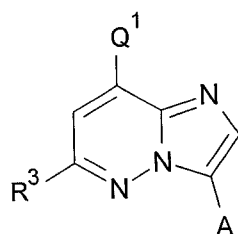
طبقا لجانب إضافي، يوفر الاختراع الحالي مركبات وسطية من الصيغة العامة VII: ٥



VII

التي فيها يكون A، و R³ حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويمثل Q¹ مجموعة NH₂ محمية اختياريًا أو مجموعة تاركة.

١٠ طبقا لجانب آخر أيضا، يوفر الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسطية من الصيغة العامة VII:



VII

التي فيها يكون A، و R³ حسب التحديد للصيغة العامة I، أعلاه، ويمثل Q¹ مجموعة NH₂ محمية اختياريًا أو مجموعة تاركة؛ ١٥

لتحضير مركب من الصيغة العامة I حسب التحديد أعلاه.
القسم التجريبي

يُدرج الجدول التالي الاختصارات المستخدمة في هذه الفقرة، وفي قسم الأمثلة.

الاختصار	المعنى
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
Pd(dppf)Cl ₂	Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II)
NMR	فحص طيفي لرنين مغناطيسي نووي
Rt	درجة حرارة الغرفة
RT	زمن الاستبقاء بالدقيقة
MW	الوزن الجزيئي
NMP	N-methylpyrrolidinone
Oxone	Potassium peroxymonosulfate
UPLC	تحليل كروماتوجرافي سائل فائق الأداء

تخليق مركبات من الصيغة العامة I من الاختراع الحالي

يمكن تخليق المركبات من الصيغة العامة I حسب الوصف في البرامج، التي فيها

A، R³، R⁵ لهم المعاني المعطاة للصيغة العامة I، أعلاه؛

R³، Q² يمثلان مجموعات تاركة؛ و

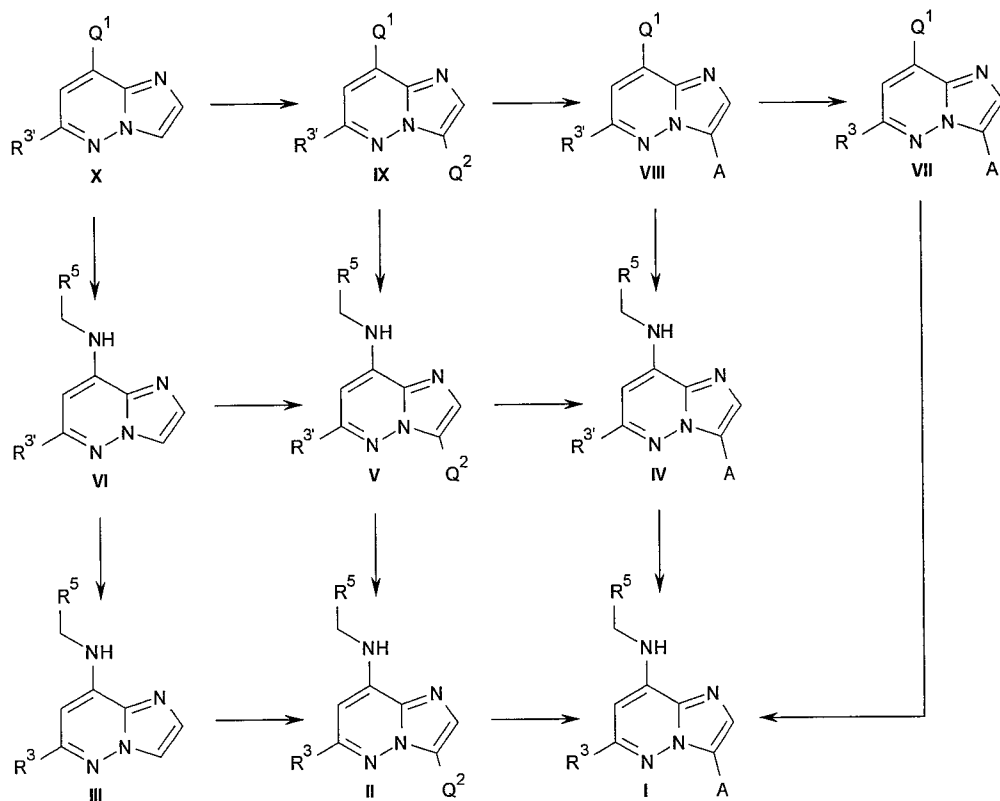
Q¹ يمثل مجموعة NH₂ محمية اختياريًا أو مجموعة تاركة.

إن أمثلة على مجموعات تاركة نموذجية تتضمن لكن بدون تحديد ذرات halogen مثل ذرة

chlorine، bromine أو iodine، أو مجموعات S(O)_pR⁶ (حيث يكون p هو صفر، ١، أو ٢،

ويتحدد R⁶ للصيغة العامة I، أعلاه) مثل مجموعة methylsulfonyl، أو triflate- أو مجموعة

nonaflate- ١٠



برنامج

يمكن تحويل الطرق المتمثلة في البرامج التي تسمح بتغيرات لأجل Q^2 , Q^1 , R^5 , R^3' , R^3 و A أثناء التخليق. يمكن تحويل الأجزاء الوظيفية Q^2 , Q^1 , R^5 , R^3' , R^3 و A عند كل مرحلة مناسبة من التخليق. ٥

علاوة على هذا، تستخدم طرق أخرى أيضا لتخليق المركبات المستهدفة.

قد تكون المركبات من الصيغة X متاحة تجاريا أو يمكن تخليقها طبقا للإجراءات المعروفة للشخص الماهر في الفن، على سبيل المثال تطبيق الإجراءات الموصوفة في براءة الويبو ٢٠٠٧/٣٨٣١٤A2.

١٠ يمكن إدخال مجموعة تاركة Q^2 في المركبات من الصيغة العامة X، VI أو III بواسطة إجراءات معروفة للشخص الماهر في الفن لإعطاء مركبات من الصيغة العامة IX، V أو II. كمثال، يمكن إدخال halogens باستخدام عوامل كاشفة halogenation مثل N-iodosuccinimide (NIS)، N-bromosuccinimide (NBS)، أو N-chlorosuccinimide (NCS)، في مذيب خامل مثل N,N-dimethylformamide أو 1-methylpyrrolidin-2-one

على سبيل المثال، عند درجات حرارة تتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى نقطة غليان المذيب، على سبيل المثال.

إن المركبات من الصيغة العامة I، IV أو VIII يمكن إنتاجها من المركبات من الصيغة العامة II، V أو IX خلال تفاعل اقتران بين العامل الكاشف من الصيغة Y-A، التي فيها A يتحدد أعلاه و Y يمثل مجموعة وظيفية مناسبة بواسطتها يمكن نقل المجموعة A إلى المجموعة Q التي تحمل ذرة carbon من المركبات من الصيغة II، V أو IX. إن أمثلة على مجموعات وظيفية مناسبة لأجل Y في A-Y تتضمن boronic acids $A-B(OH)_2$ ، أو esters من boronic acids $A-B(OC_1-C_6-alkyl)_2$. تجرى تفاعلات الاقتران المذكورة في وجود حفازات مناسبة، مثل، حفازات تعتمد على palladium، مثل Palladium (II) acetate، bis(triphenylphosphine)-palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) ١٠ chloride أو (II) ferrocene-dichloropalladium (1,1-bis(diphenylphosphino) مواد إضافة مناسبة اختياريًا، مثل، phosphines، مثل، $P(oTol)_3$ أو triphenylphosphine واختياريًا مع قواعد مناسبة، مثل، potassium carbonate، sodium 2-methylpropan-2-olate، tetraethylammonium fluoride أو tribasic potassium phosphate في مذيب مناسب، مثل، tetrahydrofuran. ١٥

إن أمثلة تفاعلات الاقتران هذه قد تتشكل في

textbook entitled "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) September 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.

يمكن إنتاج المركبات من الصيغة العامة I، II، III أو VII من المركبات من الصيغة العامة IV، V، VI أو VIII خلال تفاعل الاقتران باستخدام عامل كاشف من الصيغة $Y-R^3$ التي فيها يتحدد R^3 أعلاه ويمثل Y مجموعة وظيفية مناسبة بواسطتها يمكن نقل المجموعة R^3 إلى R^3 يحمل ذرة carbon من مركبات من الصيغة IV، V، VI أو VIII. تعطي أمثلة على مجموعات وظيفية مناسبة Y للاستخدام في تفاعلات اقتران التفاعلات أعلاه لتحضير مركبات من الصيغة العامة I، IV أو VIII من المركبات من الصيغة العامة II، V أو IX. ٢٥

تتضمن تفاعلات الاقتران تفاعلات اقتران محفزة بفلز مثل تفاعلات اقتران Sonogashira مع alkynes لأجل إدخال alkyne، إن تفاعلات الاقتران Heck مع alkenes لإدخال alkene، تفاعلات اقتران Hartwig Buchwald مع amines لإدخال amine.

قد يمثل أيضا Y في $Y-R^3$ hydrogen حمضي الذي يزال بواسطة قواعد مناسبة، على سبيل المثال sodium hydride، في مذيب مناسب، مثل DMSO أو tetrahydrofuran عند درجات حرارة تتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى نقطة الغليان. يمكن استخدام مواد محبة للنواة الناتجة، مثل، amines أولية أو ثانوية، alkoxides، thiolates أو carbon anion يحمل مجموعات يمكن استخدامها لاستبدال R^3 في مركبات من الصيغة العامة IV، V، VI أو VIII لإضافة amines ثانوية أو ثالثية، ethers، thioethers أو مجموعات متصلة مع ذرة carbon لإعطاء مركبات من الصيغة العامة I، II، III أو VII. ٥ ١٠

يمكن أيضا بناء المركبات من الصيغة العامة I، II، III أو VII المحتوية على amines أولية أو ثانوية، ethers أو thioether بواسطة تفاعلات اقتران نوع Ullmann في وجود حفازات مناسبة، مثل، حفازات تعتمد على copper مثل copper(II)diacetate في وجود قاعدة مناسبة، مثل، caesium carbonate بالبداية من المركبات من الصيغة العامة IV، V، VI أو VIII التي فيها R^3 يمثل مجموعة تاركة، على سبيل المثال، ذرة iodine، bromine أو chlorine. ١٥ اختياريا، يمكن إضافة مركبات ترابطية مناسبة مثل N,N-dimethylglycine أو phenyl hydrogen pyrrolidin-2-ylphosphonate.

في حالة أن يمثل Q^1 مجموعة تاركة، يمكن تحقيق إدخال مجموعة R^5-CH_2 بواسطة استبدال محب للنواة من Q^1 في مركبات من الصيغة VII، VIII، IX أو X مثلاً بالتفاعل مع amines $R^5-CH_2-NH_2$ مناسبة في وجود قاعدة مناسبة، مثل DIPEA في مذيب مناسب مثل N,N-dimethylformamide أو 1-methylpyrrolidin-2-one، عند درجة حرارة تتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى نقطة غليان المذيب لإعطاء amines من الصيغة العامة I، IV، V أو VI. ٢٠

في حالة أن يمثل Q^1 مجموعة تاركة، يمكن تحقيق إدخال مجموعة R^5-CH_2 في تفاعل الاقتران الذي فيه يتفاعل Q^1 في المركبات من الصيغة VII، VIII، IX أو X مع amines $R^5-CH_2-NH_2$ مناسبة اختياريا في وجود حفاز مناسب، مثل Pd_2dba_3 و BINAP على سبيل المثال، اختياريا مع قاعدة مناسبة، مثل، sodium tert-butyrate، في مذيب مناسب، مثل، ٢٥

N,N-dimethylformamide أو 1-methylpyrrolidin-2-one لإعطاء amines من الصيغة العامة I، IV، V أو VI.

في حالة أن يمثل Q^1 مجموعة NH_2 محمية اختياريًا، يمكن تحقيق إدخال مجموعة R^5 - CH_2 بعد إزالة حماية مجموعة NH_2 ، بواسطة تفاعل amination اختزالية باستخدام aldehyde من الصيغة $O=CHR^5$ ، عامل اختزال مناسب، على سبيل المثال sodium tris(acetato-kappaO)(hydrido)borate أو sodium cyanoborohydride في مذيب مناسب مثل، acetic acid عند درجات حرارة تفاعل تتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى نقطة الغليان للمذيب.

يمكن اختياريًا تعديل المواد المتخلفة في المركبات من الصيغة I، II، III، IV، V، VI، VII، VIII، IX أو X. على سبيل المثال يمكن إخضاع thioethers إلى oxidization باستخدام عوامل كاشفة oxidation مثل 3-chlorobenzenecarboxylic acid، oxone أو dimethyldioxirane في مذيبات خاملة مثل dichloromethane أو acetone، على التوالي. اعتمادًا على نسبة الكيمياء العنصرية لعامل كاشف oxidation للمركبات المذكورة من قبل سنحصل على sulfoxides أو sulfones أو خلطات من ذلك.

إضافة لذلك، يمكن تحويل المركبات من الصيغة I من الاختراع الحالي إلى أي ملح حسب الوصف هنا، بواسطة أي طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن. بطريقة مشابهة، يمكن تحويل أي ملح من مركب الصيغة I من الاختراع الحالي إلى مركب حر، بواسطة أي طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن.

إن المركبات والمركبات الوسيطة الناتجة طبقًا للطرق من الاختراع قد تتطلب التنقية. إن تنقية المركبات العضوية معروفة للشخص الماهر في الفن وقد يكون هناك عدة طرق لتنقية المركبات المماثلة. في بعض الحالات، قد لا تكون التنقية ضرورية. في بعض الحالات، قد تنقى المركبات بواسطة التبلور. في بعض الحالات، قد تزال الشوائب بالتقليب باستخدام مذيب مناسب. في بعض الحالات، قد تنقى المركبات بواسطة تحليل كروماتوجرافي، بالتحديد تحليل كروماتوجرافي وميض، باستخدام على سبيل المثال خرطوشة هلام silica مسبقة التعبئة، مثلًا من Separtis مثل هلام Flash silica® Isolute أو هلام Flash NH2 silica في اتحاد مع نظام كروماتوجرافي مناسب مثل Flashmaster II (Separtis) أو نظام Isolera (Biotage) ومواد تصفية مثل، تدرجات من EtOAc / hexane أو methanol / DCM. في بعض الحالات، قد

تتقى المركبات بواسطة تحليل HPLC تحضيرى باستخدام، على سبيل المثال، جهاز تنقية Waters مجهز بكاشف مصفوفة صمام ثنائي و/أو مقياس طيف كتلة ionisation بالرش الكهربى في مسار التفاعل في اتحاد مع عمود طور معكوس مسبق التعبئة مناسب ومواد تصفية مثل، تدرجات من ماء و acetonitrile الذي قد يحتوي على مواد إضافة مثل ammoniac، formic acid، trifluoroacetic acid أو مائي.

الأمثلة

يتم UPLC-MS تحليلي كما يلي:

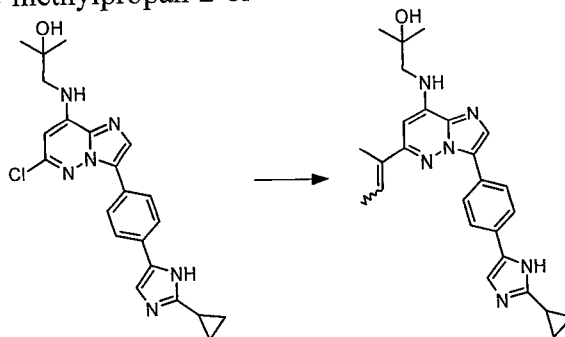
الطريقة A: النظام: UPLC Acquity (Waters) مع كاشف PDA وقياس طيف كتلة Waters ZQ؛ العمود Acquity BEH C18 ١,٧ ميكرومتر ٢,١ × ٥٠ مم؛ درجة الحرارة: ٦٠°مئوية؛ المذيب A: ماء + ٠,١ % formic acid؛ المذيب B: acetonitrile؛ مستوى متدرج: ٩٩ % A ← ١ % A (١,٦ دقيقة) ← ١ % A (٠,٤ دقيقة)؛ التدفق: ٠,٨ مليلتر/دقيقة؛ حجم الحقن: ١ ميكرو لتر (تركيز العينة ٠,١ مجم^{-١}/مليلتر)؛ الكشف: مدى فحص PDA ٢١٠-٤٠٠ نانومتر - مثبت و ESI (+)، مدى الفحص m/z ٨٠٠-١٧٠ عموماً:

١٥ تجرى كل التفاعلات تحت جو argon في مذيبات مزالة الغاز ما لم يذكر خلاف ذلك.

مثال 1

1-({6-[(2E/Z)-But-2-en-2-yl]-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]

imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol



٢٠ يقلب عند ١٢٠°مئوية تحت إشعاع ميكروويف خليط من ٤٧,٥ مجم

(١١٢ ميكرو جزئى جرامى) 1-({6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]

imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقاً

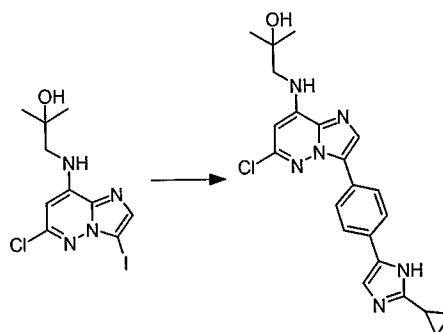
للمثال الوسطى 1a، ٤٧,٣ مجم (2E/Z)-but-2-en-2-ylboronic acid، ١,٦ مليلتر

n-propanol، ٢٢٨ ميكرو لتر 1-methylpyrrolidin-2-one، ١٦٨ ميكرو لتر من محلول potassium carbonate مائي ٢ جزئي جرامي، ١,٤٧ مجم triphenylphosphine، و ٧,٩ مجم bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride. يزال المذيب وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٢٠,٧ مجم (٤٠٪) من مركبات العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.81-0.91 (4H), 1.15 (6H), 1.72 (3H), 1.93 (1H), 2.05 (3H), 3.13+3.26 (2H), 4.75+4.77 (1H), 5.73 (1H), 6.16+6.18 (1H), 6.75 (1H), 7.19+7.45 (1H), 7.65+7.76 (2H), 7.90+7.95 (1H), 8.06+8.14 (2H), 11.79+12.09 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 1a

1-({6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol



يقالب عند ٤٥°مئوية لمدة ١٢ ساعة خليط يشمل ٧٠٠ مجم (١,٩١ مللي جزئي جرامي)

1-[(6-chloro -3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1b، ٦١٠ مجم 4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]boronic acid، المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1d، ١٥٦ مجم (1,1,- bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium (II)، ٢,٨٦ ملليلتر محلول

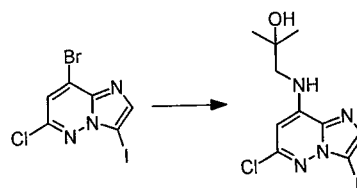
tribasic potassium phosphate مائي ٢ جزئي جرامي و ٨,٢ ملليلتر tetrahydrofuran.

يضاف ماء ويستخلص الخليط مع ethyl acetate و methanol. تغسل الطبقة العضوية مع

محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣٤٥ مجم (٤٣٪) من مركب العنوان.

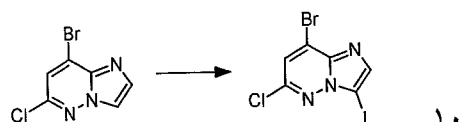
المثال الوسيطى 1b

1-[(6-Chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol



إلى محلول من ١,٢ جم (٣,٣٥ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c في ٢٤ ملليلتر N,N-dimethylformamide يضاف ٨٩٥ مجم 1-amino-2-methylpropan-2-ol ويقلب الخليط عند ٤٠° مئوية طوال الليل. يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane وmethanol. يغسل الطور العضوي مع ماء ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٧٩٨ مجم (٦٥٪) من مركب العنوان. المثال الوسيطى 1c

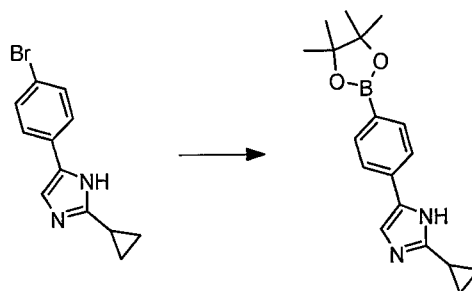
8-Bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine



يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٦ ساعات خليط يشمل ١٠٠ جم (٤٣٠ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloroimidazo [1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للإجراء الموصوف في براءة الاختراع الأمريكية ٢٠٠٧/٧٨١٣٦ (براءة الويبو ٢٠٠٧/٣٨٣١٤)، ١٤٥ جم N-iodosuccinimide، ٥٪ من الوزن hydrochloric acid مركز ١ لتر trichloromethane. يضاف ٢٠ جم N-iodosuccinimide ويستمر التسخين لمدة ٣ ساعات إضافية. تزال المادة المترسبة وتغسل المادة المرشحة مع محلول sodium hydroxide ١ عياري، محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب يضاف diisopropyl ether وتقلب المادة المتخلفة عند ٢٣° مئوية طوال الليل. تزال المادة المترسبة بالترشيح وتجفف لإعطاء ٦٦,٦ جم (٤٣٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 1d ٢٠

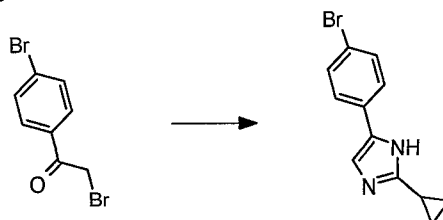
2-Cyclopropyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazole



يقالب عند ١١٠°مئوية لمدة ٤ ساعات خليط يشمل ٤٢,١ جم (١٦٠ مللي جزئي جرامي) 5-(4-bromophenyl)-2-cyclopropyl-1H-imidazole، المحضر طبقا للمثال الوسيط 1e، ٦٠,٩ جم 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane، ٣,٠٥ جم tris-dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine، ١,٤٦ جم (dibenzylidenacetone)-dipalladium(0)، ٢٣,٥ جم potassium acetate و ٢٦٧ مليلتر 1,4-dioxane. بعد التبريد إلى ٢٣°مئوية، يضاف ethyl acetate و hydrochloric acid ١ جزئي جرامي ويضبط الأس الهيدروجيني إلى ٨ بإضافة ٥% محلول sodium hydroxide. يستخلص الخليط مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تنقى المادة المتخلفة بواسطة التبلور لإعطاء ٣٣,٥ جم (٦٧%) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 1e

5-(4-Bromophenyl)-2-cyclopropyl-1H-imidazole

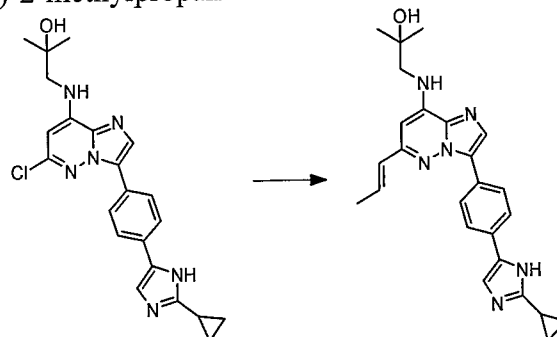


١٥ إلى محلول من ٨٩ جم (٣٢٠ مللي جزئي جرامي) 2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone في ٢ لتر N,N-dimethylformamide يضاف potassium carbonate ١٣٢,٨ جم، cyclopropanecarboximidamide hydrochloride و يقالب الخليط عند ٢٣°مئوية طوال الليل. بعد إزالة المذيب، يضاف ماء ويستخلص الخليط مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تنقى المادة المتخلفة بواسطة التبلور لإعطاء ٤٢,١ جم (٥٠%) من مركب العنوان.

٢٠

مثال 2

1-({3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-yl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol

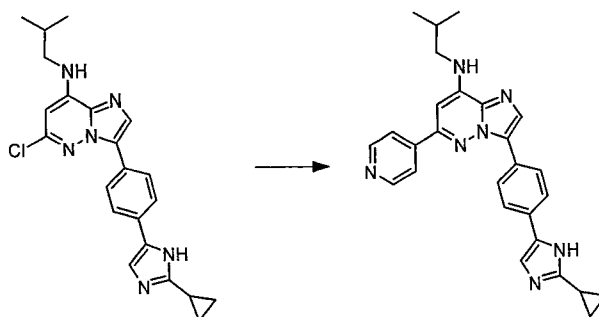


٥ يتم تحويل ٤٧,٥ مجم (١١٢ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl] imidazo [1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيط 1a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (1E/Z)-prop-1-en-1-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٤,١ مجم (٧١٪) من مركبات العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.81-0.93 (4H), 1.16 (6H), 1.83-1.98 (4H), 3.13+3.26 (2H), 4.76 (1H), 6.34-6.46 (2H), 6.59-6.78 (2H), 7.19+7.45 (1H), 7.66+7.76 (2H), 7.85+7.91 (1H), 8.08+8.15 (2H), 11.79+12.11 (1H) ppm. ١٠

مثال 3

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-isobutyl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

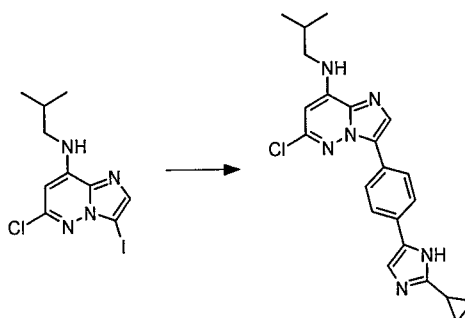


٥٠ مجم (١٢٣ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 3a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٠,٩ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.82-0.91 (4H), 0.94 (6H), 1.94 (1H), 2.04 (1H), 3.26 (2H), 6.74 (1H), 7.49 (1H), 7.68 (1H), 7.82 (2H), 7.98 (1H), 8.05 (2H), 8.16 (2H), 8.72 (2H), 11.82+12.13 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 3a

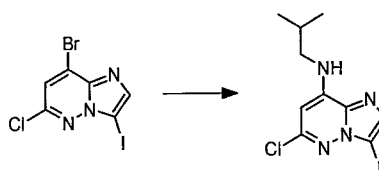
6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٢٠٠ مجم (٥٧٠ ميكرو جزىء جرامى) 6-chloro-3-iodo-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 3b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١١٤ مجم (٤٩%) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 3b

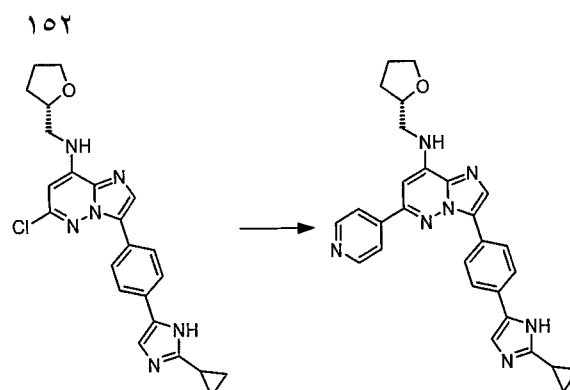
6-Chloro-3-iodo-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٢٠٠ مجم (٥٥٨ ميكرو جزىء جرامى) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 2-methylpropan-1-amine لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٨٨ مجم (٩٦%) من مركب العنوان.

مثال 4

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

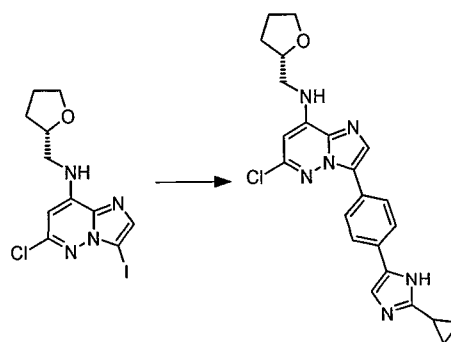


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٥ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl]-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl methyl] imidazo [1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 4a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤,٤ مجم (٨٪) من مركب العنوان. °

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1.01-1.12 (4H), 1.73 (1H), 1.95 (2H), 2.09 (2H), 3.44 (1H), 3.53 (1H), 3.78 (1H), 3.92 (1H), 4.21 (1H), 6.50 (1H), 7.21 (1H), 7.70 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (2H), 8.07 (2H), 8.17 (1H), 8.63 (2H) ppm.

المثال الوسيطى 4a

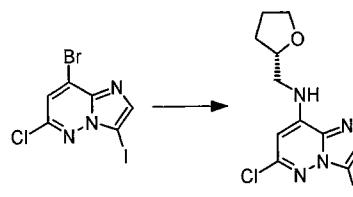
6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine ١٠



يتم تحويل ٢٣٢ مجم (٦١٣ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 4b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١١٨ مجم (٤٤٪) من مركب العنوان. ١٥

المثال الوسيطى 4b

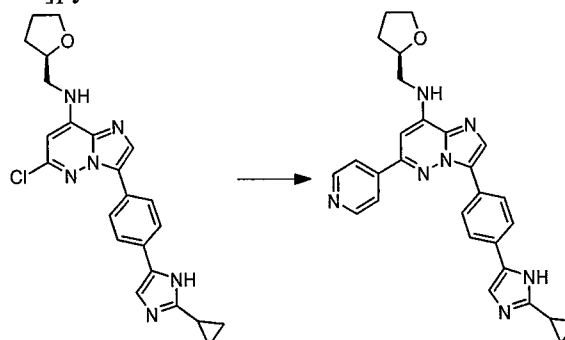
8-Chloro-3-iodo-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٤٠ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]methanamine لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٤٩٧ مجم (٩٤٪) من مركب العنوان.

مثال 5

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

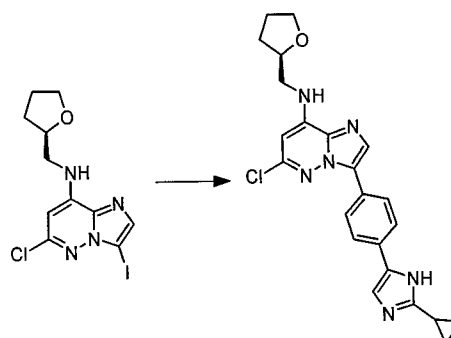


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٥ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 5a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4-pyridylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٦,١ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1.01-1.12 (4H), 1.73 (1H), 1.95 (2H), 2.09 (2H), 3.44 (1H), 3.53 (1H), 3.78 (1H), 3.92 (1H), 4.21 (1H), 6.50 (1H), 7.21 (1H), 7.70 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (2H), 8.07 (2H), 8.17 (1H), 8.63 (2H) ppm.

المثال الوسيطى 5a

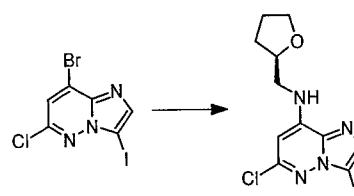
6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٢٤٧ مجم (٦٥٢ ميكرو جزئ جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 5b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a لإعطاء بعد التفاعل والتقية ١١٢ مجم (٣٩٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 5b

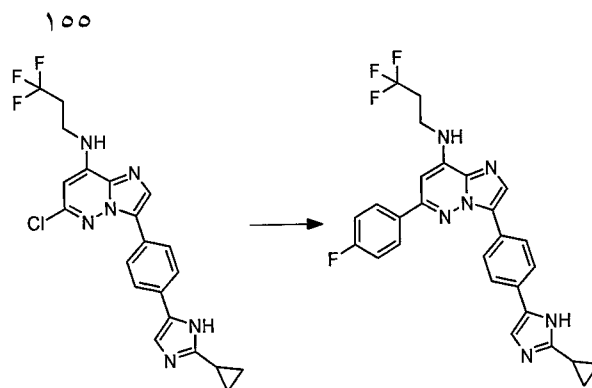
6-Chloro-3-iodo-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٤٠ مللي جزئ جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]methanamine لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٥١٣ مجم (٩٧٪) من مركب العنوان.

مثال 6

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(4-fluorophenyl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

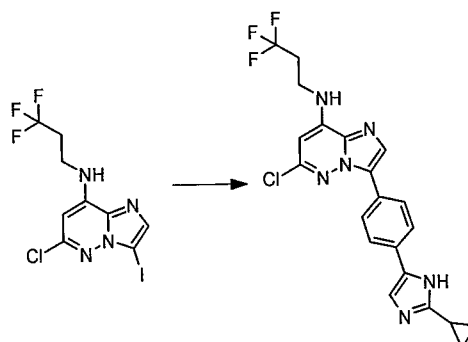


يتم تحويل ٤٠ مجم (٩٠ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl) imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 6a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣,٦ مجم (٧٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97-1.09 (4H), 2.00 (2H), 2.59 (2H), 3.73 (2H), 5.97 (1H), 6.37 (1H), 7.14-7.26 (3H), 7.75-7.84 (3H), 7.96 (2H), 8.13 (2H) ppm.

المثال الوسيط 6a

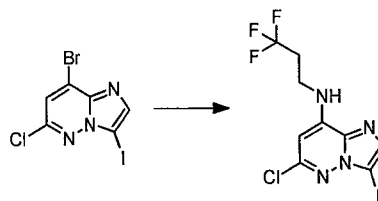
6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl) imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine ١٠



يتم تحويل ٣٣٠ مجم (٨٤٥ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 6b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a بعد التفاعل والتنقية ٢٢٠ مجم (٥٨٪) من مركب العنوان.

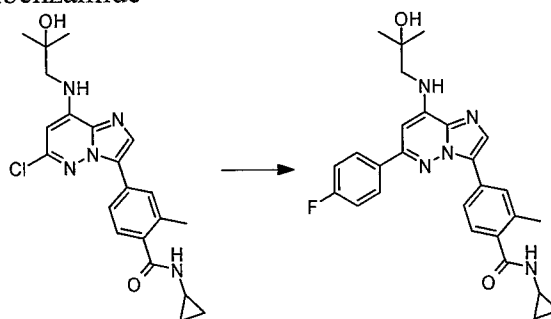
المثال الوسيط 6b ١٥

6-Chloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ١,٩٦ جم (٥,٤٦ ملي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c بالتشابه مع المثال الوسيط 1b باستخدام 3,3,3-trifluoropropan-1-amine لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١,٥٨ جم (٧٤٪) من مركب العنوان.
مثال 7

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

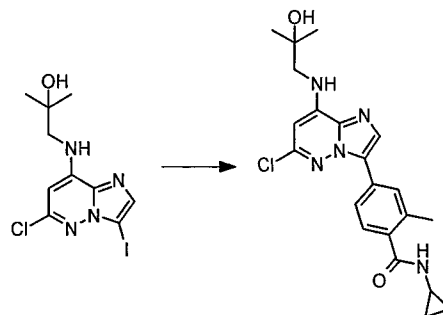


يتم تحويل ٧٦ مجم (١٨٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4-(4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٥,٧ مجم (٣٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ= 0.61 (2H), 0.86 (2H), 1.37 (6H), 2.47 (3H), 2.88 (1H), 3.33 (2H), 6.38 (1H), 7.13 (2H), 7.39 (1H), 7.69 (1H), 7.83-7.91 (3H), 7.94 (1H) ppm.

المثال الوسيط 7a

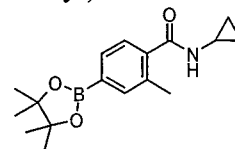
4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٧٠٠ مجم (١,٩١ ملي جزيء جرامي) 1-[(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide 7b لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٣٦٠ مجم (٤٦٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 7b

N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

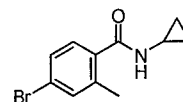


إلى محلول من ٢٦٠ جم (١,٠٢ جزيء جرامي) 4-bromo-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠
methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7c في ٢ لتر dioxane عند ٢٣° مئوية
يضاف ٣٩٠ جم bis-(pinacolato)-diboron، ١٩,٥ جم 2-dicyclohexylphosphino-
2,4',6'-triisopropylbiphenyl ١٥٠ جم potassium acetate و ٩,٣٧ جم tris-
(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) ويعاد تكثيف بخار الخليط لمدة ست ساعات. بعد
التبريد إلى ٢٣° مئوية يضاف ماء و ethyl acetate ويقلب الخليط لمدة ١٥ دقيقة. يغسل الطور
العضوي مع ماء، يجفف فوق sodium sulfate، يرشح ويتبخر. تتقى المادة المتخلفة بواسطة
تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣٠٨ جم (٥٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (2H), 0.85 (2H), 1.33 (6H), 2.41 (3H), 2.87 (1H), 5.94 (1H), 7.28 (1H), 7.60 (1H), 7.63 (1H) ppm.

٢٠ المثال الوسيط 7c

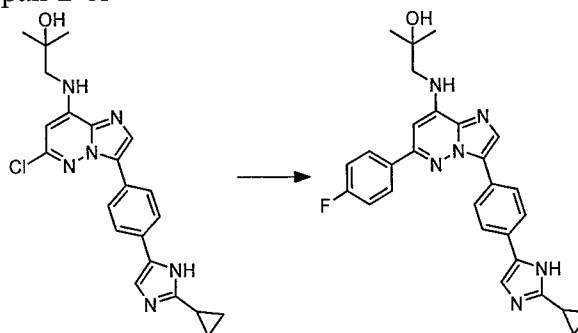
4-Bromo-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



إلى محلول مقلب من ٣٠٠ جم (١,٤ جزئي جرامي) 4-bromo-2-methylbenzoic acid في ٨,٤ لتر dichloromethane عند ٢٣° مئوية يضاف ٧٩,٦ جم cyclopropanamine و ٣٢٠,٩ جم EDC. بعد التقليب طوال الليل، يغسل المحلول مع ماء ويستخلص الطور المائي مع dichloromethane. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح وتبخّر. تسحق المادة الصلبة المتبقية مع diisopropyl ether، ترشح، تغسل وتجفف بالشفط لإنتاج ٢٦٠ جم (٧٣٪) من مركب العنوان.

مثال 8

1-({3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol

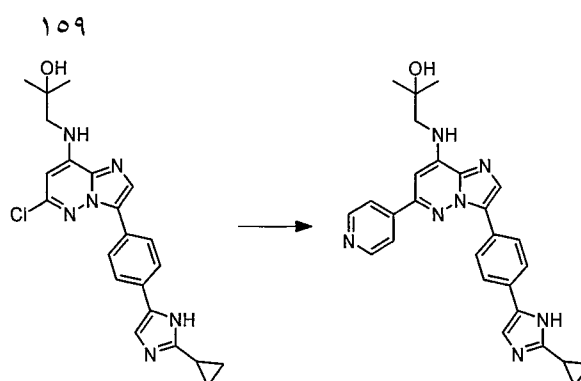


يتم تحويل ٧٠ مجم (١٦٦ ميكرو جزئي جرامي) 1-({6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]imidazo[1,2-b] pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 1a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤,٩ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.80-0.94 (4H), 1.18 (6H), 1.93 (1H), 3.39 (2H), 4.79 (1H), 6.77 (1H), 6.86 (1H), 7.21+7.48 (1H), 7.85 (2H), 7.70+7.81 (2H), 7.94+7.99 (1H), 8.06-8.24 (4H), 11.81+12.12 (1H) ppm.

مثال 9 ٢٠

1-({3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol

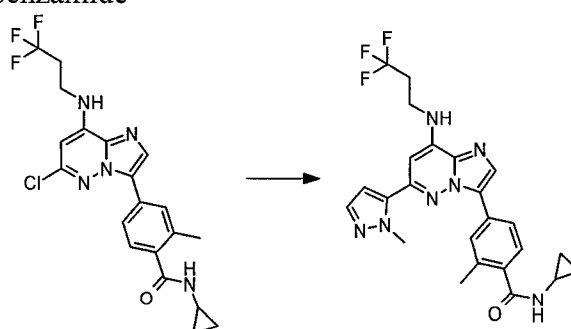


يتم تحويل ٤٧,٥ مجم (١١٢ ميكرو جزئي جرامي) 1-((6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٢,٥ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.82-0.92 (4H), 1.19 (6H), 1.93 (1H), 3.42 (2H), 4.79 (1H), 6.89 (1H), 7.01 (1H), 7.22+7.49 (1H), 7.72+7.83 (2H), 7.97-8.08 (3H), 8.15+8.23 (2H), 8.73 (2H), 7.82+12.13 (1H) ppm.

مثال 10

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٠

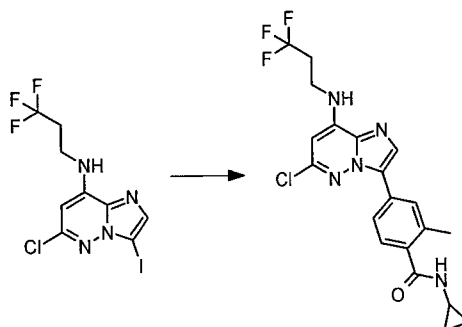


يتم تحويل ٤٠ مجم (٩١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧,٢ مجم (١٦٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 2.52 (3H), 2.58 (2H), 2.93 (1H), 3.72 (2H), 4.20 (3H), 5.95 (1H), 6.01 (1H), 6.28 (1H), 6.66 (1H), 7.42 (1H), 7.55 (1H), 7.79 (1H), 7.85 (1H), 7.89 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 10a

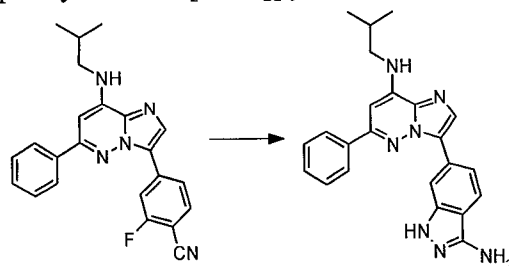
4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٢٨ ملي جزئى جرامى) 6-chloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 6b بالتشابه مع مثال 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٣٩ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

مثال 11

3-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-N-isobutyl-6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

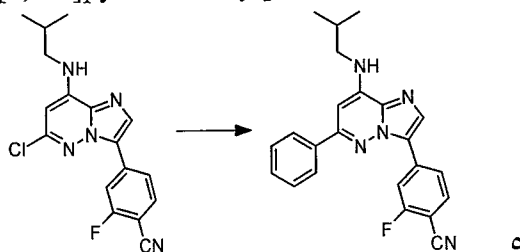


إلى محلول من ٤٦ مجم (١١٩ ميكرو جزئى جرامى) 2-fluoro-4-[8-(isobutylamino)-6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzonitrile المحضر طبقا للمثال الوسيطى 11a في ٢,٥ مليلتر n-butanol يضاف ٢٣٢ ميكرو لتر hydrazine hydrate ويسخن الخليط عند ١٢٠°مئوية طوال الليل. ترشح المادة المترسبة، تغسل مع 2-propanol وتجفف لإعطاء ٢٦,٥ مجم (٥٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.94 (6H), 2.04 (1H), 3.26 (2H), 5.33 (2H), 6.63 (1H), 7.46-7.58 (5H), 7.74 (1H), 8.00 (1H), 8.07 (2H), 8.38 (1H), 11.53 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 11a

2-Fluoro-4-[8-(isobutylamino)-6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzonitrile



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٩١ ميكرو جزىء جرامى) 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)

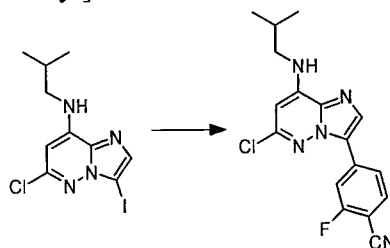
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-fluorobenzonitrile المحضر طبقا للمثال الوسيطى 11b

بالتشابه مع مثال 1 باستخدام phenylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤٩ مجم

(٤٤%) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 11b ١٠

4-[6-Chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-fluorobenzonitrile



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٤٣ مللى جزىء جرامى) 6-Chloro-3-iodo-N-

isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 3b بالتشابه مع

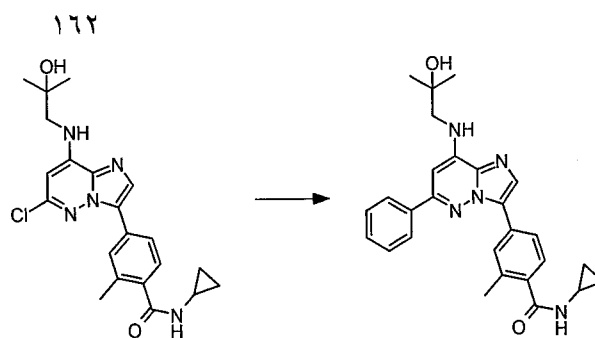
المثال الوسيطى 1a باستخدام (4-cyano-3-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل ١٥

والتنقية ٢١٧ مجم (٤٤%) من مركب العنوان.

مثال 12

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenylimidazo[1,2-b]

pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

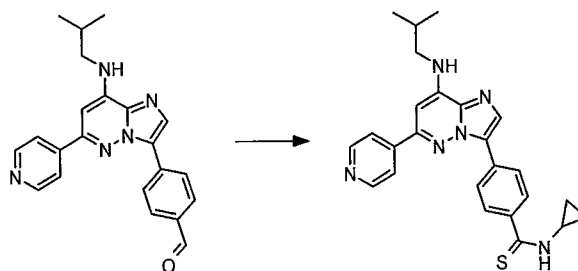


يتم تحويل ٢٥٠ مجم (٦٠٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl phenylboronic acid بإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤٨ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.39 (3H), 2.81 (1H), 3.39 (2H), 4.78 (1H), 6.80 (1H), 6.90 (1H), 7.40 (1H), 7.46-7.55 (3H), 8.00-8.07 (4H), 8.13 (1H), 8.30 (1H) ppm.

مثال 13

N-cyclopropyl-4-[8-(isobutylamino)-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzenecarbothioamide

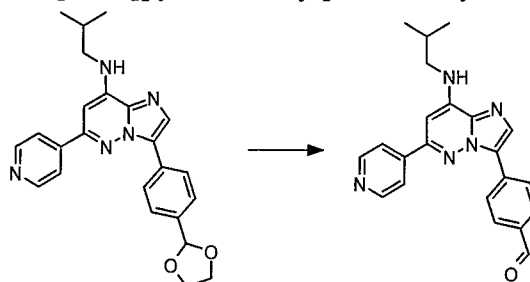


يسخن عند ١٠٠° مئوية تحت إشعاع ميكروويف لمدة أربع ساعات خليط من ٤٠ مجم (١٠٨ ميكرو جزئي جرامي) 4-[8-(isobutylamino)-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzaldehyde، sulfur ٣,٤٥ مجم، ٣٧ ميكرو لتر cyclopropanamine و ٢٥٠ ميكرو لتر dimethyl sulfoxide. يقرب الخليط عند ٩٠° مئوية طوال الليل، يتبخر المذيب وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٤,٨ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/CD₃OD): δ = 0.80 (2H), 1.03 (2H), 1.08 (6H), 2.08 (1H), 3.21 (2H), 3.40 (1H), 6.40 (1H), 7.78-7.89 (5H), 8.12 (2H), 8.69 (2H) ppm.

المثال الوسيط 13a

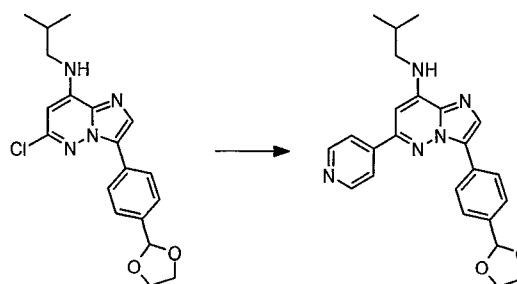
4-[8-(Isobutylamino)-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzaldehyde



إلى محلول من ٦٣ مجم (١٥٢ ميكرو جزيء جرامي) 3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-isobutyl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine
 طبقا للمثال الوسيط 13b، في ٢,٨ مليلتر acetone يضاف ١٩٠ ميكرو لتر hydrochloric acid ٤ عياري ويقلب الخليط عند ٢٣° مئوية لمدة ساعتين. يضاف محلول hydrogen carbonate مشبع ويستخلص الخليط مع dichloromethane. يجفف الطور العضوي فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٤١ مجم (٧٣٪) من مركب العنوان.

١٠ المثال الوسيط 13b

3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-N-isobutyl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

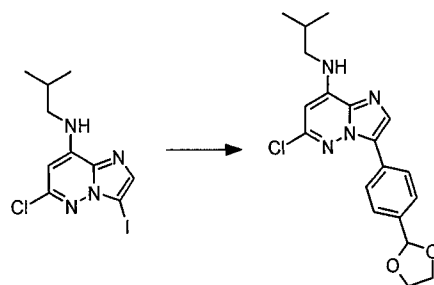


يتم تحويل ١٠٥ مجم (٢٨٢ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine
 طبقا للمثال الوسيط 13c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦٤ مجم (٥٥٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 13c

6-Chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

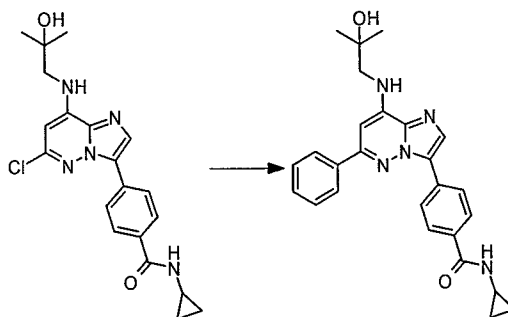
٢٠



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٤٣ ملي جزيء جرامي) 6-Chloro-3-iodo-N-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 3b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 2-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٣١٤ مجم (٤٧٪) من مركب العنوان.

مثال 14

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

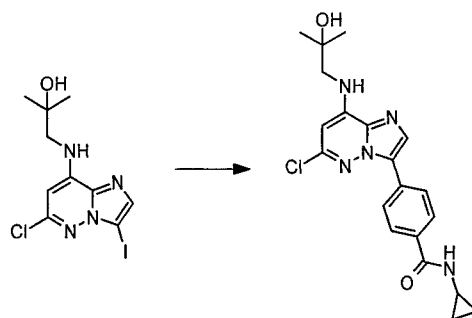


يتم تحويل ١٧٦ مجم (٤٤٠ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 14a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام phenylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٤٢ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.56 (2H), 0.67 (2H), 1.19 (6H), 2.85 (1H), 3.40 (2H), 4.78 (1H), 6.82 (1H), 6.93 (1H), 7.46-7.55 (3H), 7.93 (2H), 8.05 (2H), 8.09 (1H), 8.33 (2H), 8.45 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 14a

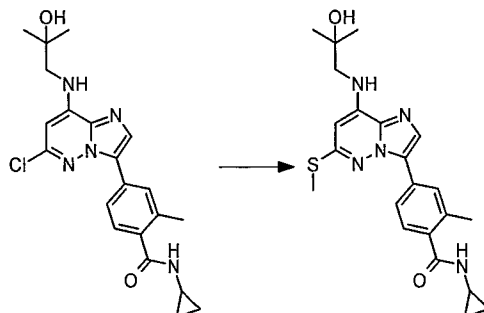
4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide



يتم تحويل ٩٧٦ مجم (٢,٦٦ ملي جزيء جرامي) 1-[(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol
بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام [4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid
لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦٠٢ مجم (٥٧٪) من مركب العنوان.

مثال 15

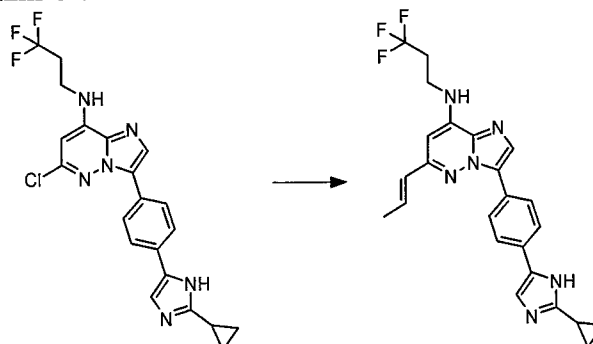
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



إلى محلول من ٨٣ مجم (٢٠١ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl
benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a في ١ مليلتر dimethyl sulfoxide يضاف
٧٠ مجم sodium methanethiolate ويسخن الخليط تحت إشعاع ميكروويف عند ٧٠°مئوية
لمدة ساعة واحدة. يصب الخليط في ماء ويستخلص مع dichloromethane و methanol.
تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة
المذيب تبقى المادة المتخلفة بواسطة إعادة التبلور لإعطاء ٤٦,٧ مجم (٥٥٪) من مركب
العنوان.

مثال 16

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

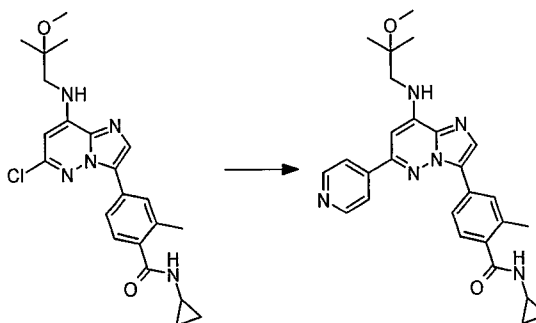


يتم تحويل ٣٥ مجم (٧٨ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl] -N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 6a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (1E)-prop-1-en-1-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٣,٦ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.95-1.04 (4H), 1.95 (3H), 2.00 (1H), 2.55 (2H), 3.62 (2H), 6.10 (1H), 6.46 (1H), 6.61 (1H), 7.16 (1H), 7.67 (1H), 7.70 (2H), 8.05 (2H) ppm.

١٠ مثال 17

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methoxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

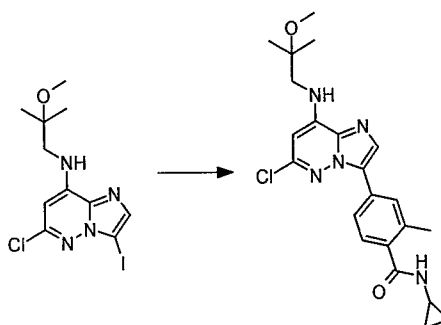


يتم تحويل ٦٠ مجم (١٤٠ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-methoxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 17a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ١٨,٧ مجم (٢٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.33 (6H), 2.54 (3H), 2.93 (1H), 3.28 (3H), 3.38 (2H), 6.11 (1H), 6.18 (1H), 6.42 (1H), 7.44 (1H), 7.80-7.85 (3H), 7.92 (1H), 8.00 (1H), 8.71 (2H) ppm.

المثال الوسيطى 17a

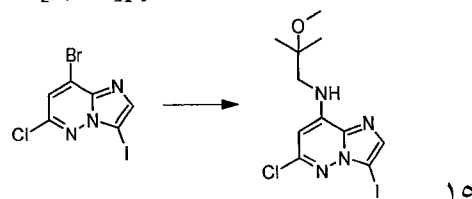
4-{6-Chloro-8-[(2-methoxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-
N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ١٤٥ مجم (٣٨٠ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(2-methoxy-2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 17b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٣١ مجم (٨١٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 17b

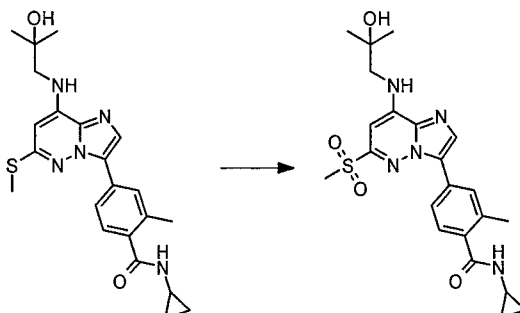
6-Chloro-3-iodo-N-(2-methoxy-2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٢٥٠ مجم (٦٩٨ ميكرو جزيء جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 2-methoxy-2-methylpropan-1-amine لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٦٠ مجم (٩٨٪) من مركب العنوان.

٢٠ مثال 18

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

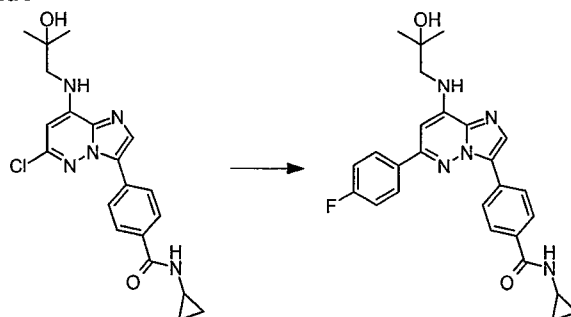


إلى محلول من ٣٨,٧ مجم (٩١ ميكرو جزئي جرامي) N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,N- مليلتر ١,٢ في 15 في ١٥ مليلتر 2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 15 في ١,٢ مليلتر N,N-dimethylformamide يضاف ١٦٨ مجم Oxone ويقلب الخليط عند ٢٣° مئوية لمدة يومين ونصف. يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane. يغسل الطور العضوي مع ماء ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ١٨,٥ مجم (٣٩٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.15 (6H), 2.37 (3H), 2.80 (1H), 3.34 (2H), 3.38 (3H), 4.79 (1H), 6.76 (1H), 7.40 (1H), 7.71 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.16 (1H), 8.32 (1H) ppm.

مثال 19

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٥



يتم تحويل ٢٠٠ مجم (٥٠٠ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide

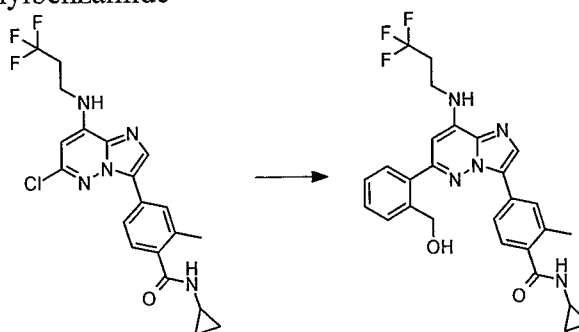
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 14a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٣٦ مجم (٥٩%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.56 (2H), 0.68 (2H), 1.18 (6H), 2.85 (1H), 3.39 (2H), 4.79 (1H), 6.81 (1H), 6.94 (1H), 7.35 (2H), 7.93 (2H), 8.09 (1H), 8.11 (2H), 8.31 (2H), 8.46 (1H) ppm.

٥

مثال 20

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



١٠ يتم تحويل ١٧٢ مجم (٣٩٣ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-

trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (2-(hydroxymethyl)phenyl] boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٩,١ مجم (١٤%) من مركب العنوان.

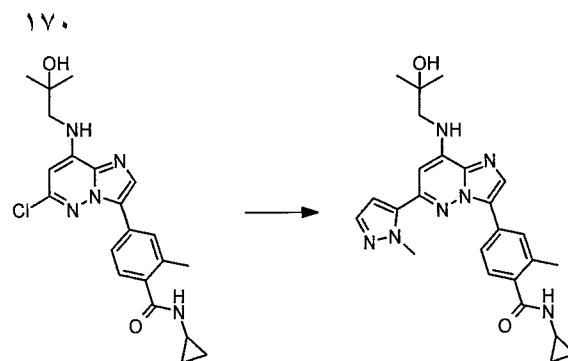
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ = 0.58 (2H), 0.85 (2H), 2.48 (3H), 2.58 (2H), 2.88 (1H), 3.72 (2H), 3.96 (1H), 4.41 (2H), 6.16 (1H), 6.19 (1H), 6.24 (1H), 7.38 (1H), 7.45-7.52 (3H), 7.60 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 7.72 (1H) ppm.

١٥

مثال 21

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٢٠

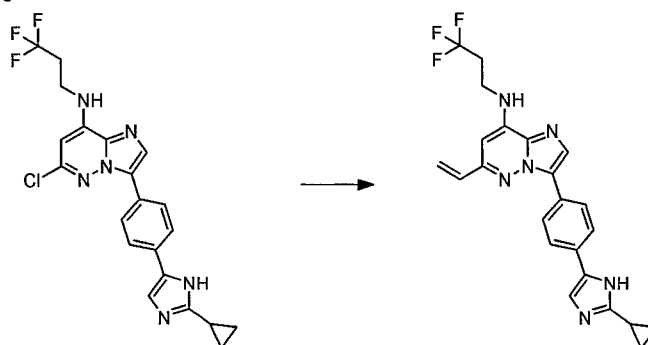


يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl-1-methyl-5-benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl-1H-pyrazole بعد التفاعل والتنقية ٥
٣٥,٩ مجم (٣١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.17 (6H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.35 (2H), 4.13 (3H), 4.76 (1H), 6.62 (1H), 6.89 (1H), 7.00 (1H), 7.37 (1H), 7.51 (1H), 7.93 (1H), 7.97 (1H), 7.98 (1H), 8.30 (1H) ppm.

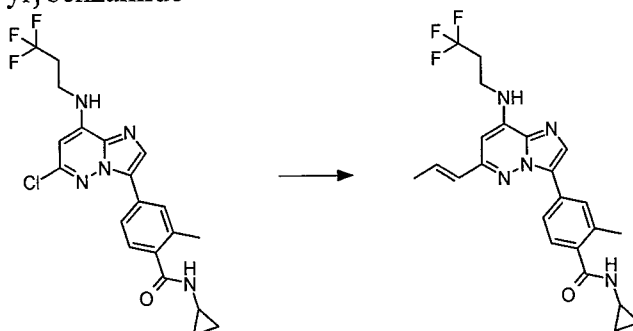
١٠ مثال 22

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-ethenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٥٥ مجم (١٢٣ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl] -N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 6a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane بعد التفاعل والتنقية ١٥
٣,٢ مجم (٦٪) من مركب العنوان.
¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.95-1.03 (4H), 1.99 (1H), 2.56 (2H), 3.64 (2H), 5.58 (1H), 6.07 (1H), 6.18 (1H), 6.76 (1H), 7.16 (1H), 7.68-7.74 (3H), 8.05 (2H) ppm.

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-yl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

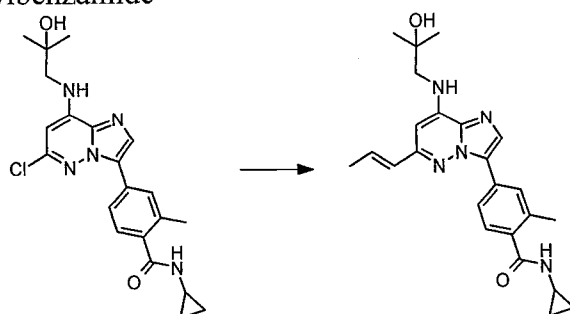


٥ يتم تحويل ٧٥ مجم (١٧١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-

trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 10a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (1E)-prop-1-en-1-ylboronic acid بعد تحضير وتنقية ٣ مجم (٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.63 (2H), 0.90 (2H), 1.98 (3H), 2.47-2.65 (2H), 2.54 (3H), 2.92 (1H), 3.67 (2H), 5.91 (1H), 5.98 (1H), 6.46 (1H), 6.60+6.66 (1H), 7.25 (1H), 7.43 (1H), 7.73 (1H), 7.90 (1H), 7.96 (1H) ppm. ١٠

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-yl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



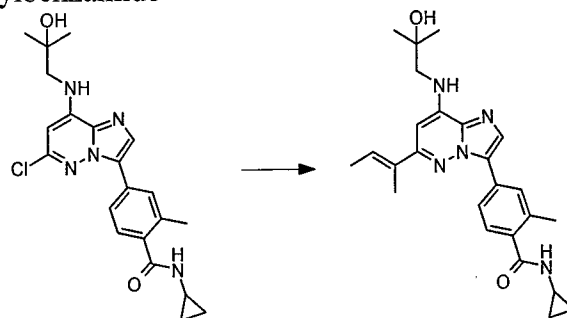
١٥ يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (1E)-prop-1-en-1-ylboronic acid بعد التفاعل والتنقية ٢٢ مجم (٢٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.43 (6H), 1.95+2.16 (3H), 2.51 (3H), 2.92 (1H), 3.32 (2H), 4.33 (1H), 5.99 (1H), 6.07+6.14 (1H), 6.37 (1H), 6.41 (1H), 6.57+6.63 (1H), 7.39 (1H), 7.66+7.70 (1H), 7.84+7.87 (1H), 7.94 (1H) ppm.

مثال 25

4-{6-[(2E)-But-2-en-2-yl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



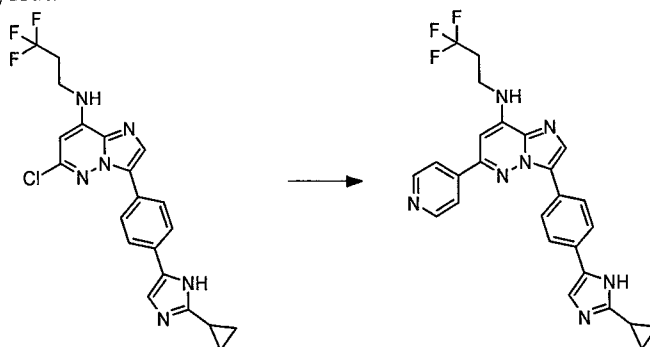
يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 1 لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٧ مجم (٨٪) من مركب العنوان. ١٠

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.88 (2H), 1.45 (6H), 1.79 (3H), 2.11 (3H), 2.50 (3H), 2.91 (1H), 3.32 (2H), 5.02 (1H), 5.77 (1H), 5.97 (1H), 6.00 (1H), 6.50 (1H), 7.38 (1H), 7.70 (1H), 7.89 (1H), 7.91 (1H) ppm.

مثال 26 ١٥

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

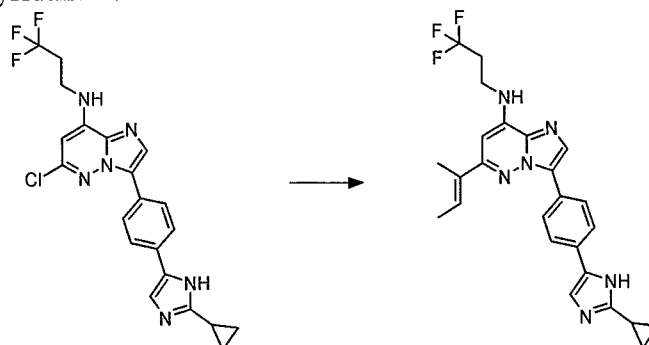


يتم تحويل ٧٠ مجم (١٥٧ ميكرو جزئي جرامي) 6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl] -N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 6a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣,٢ مجم (٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.92-0.98 (4H), 1.98 (1H), 2.58 (2H), 3.32 (2H), 3.69 (2H), 6.42 (1H), 7.15 (1H), 7.72 (2H), 7.75 (1H), 7.87 (2H), 8.04 (2H), 8.65 (2H) ppm.

مثال 27

6-[(2E)-But-2-en-2-yl]-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



١٠

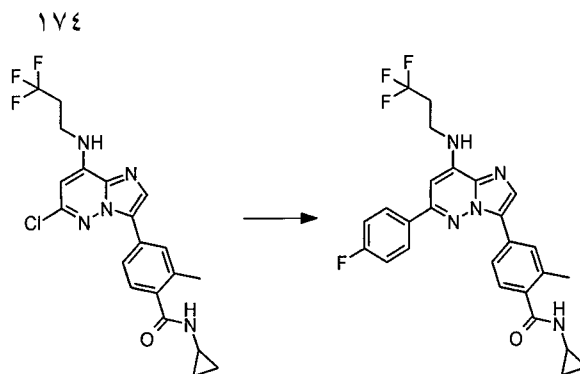
يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٢ ميكرو جزئي جرامي) 6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl) phenyl] -N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 6a بالتشابه مع مثال 1 لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣ مجم (٥٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95-1.02 (4H), 1.78 (3H), 1.99 (1H), 2.12 (3H), 2.46-2.63 (2H), 3.62 (2H), 5.78 (1H), 5.96 (1H), 7.16 (1H), 7.69 (2H), 7.73 (1H), 8.05 (2H) ppm.

مثال 28

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٢٠

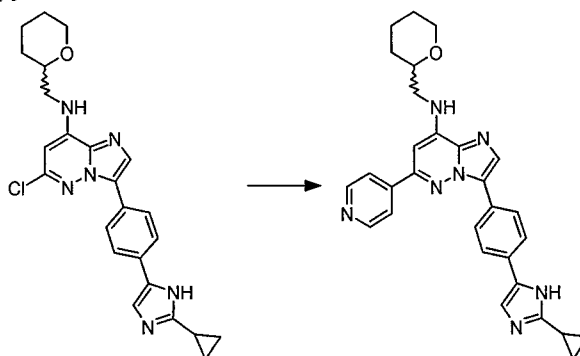


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 10a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٥,٤ مجم (٩٪) من مركب العنوان. ^٥

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ= 0.59 (2H), 0.86 (2H), 2.48 (3H), 2.58 (2H), 2.86 (1H), 3.68 (2H), 6.36 (1H), 7.16 (2H), 7.41 (1H), 7.74 (1H), 7.85-8.03 (4H) ppm.

مثال 29

(RS) 3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine ^{١٠}

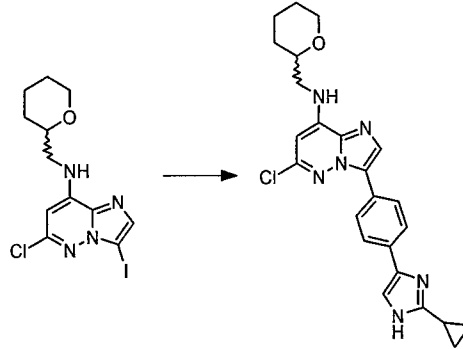


يتم تحويل ٥٣ مجم (١١٨ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 29a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٦,٢ مجم (١٠٪) من مركب العنوان. ^{١٥}

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.99-1.09 (4H), 1.45-2.07 (7H), 3.34-3.55 (3H), 3.67 (1H), 4.06 (1H), 6.26 (1H), 6.44 (1H), 7.24 (1H), 7.79 (2H), 7.83 (1H), 7.88 (2H), 8.13 (2H), 8.74 (2H) ppm.

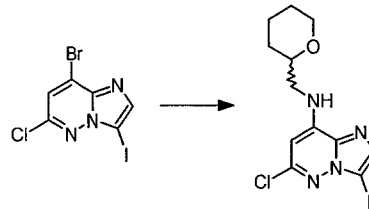
المثال الوسيط 29a

(RS)-6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



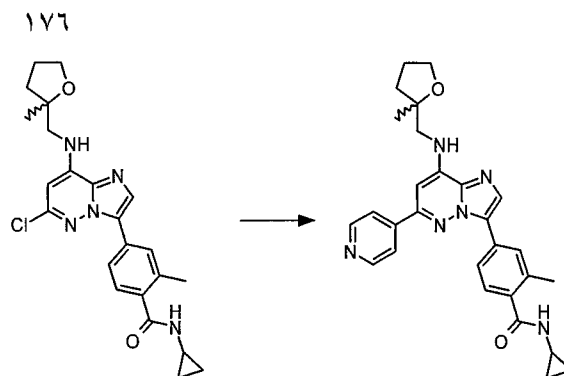
يتم تحويل ١٠٥ مجم (٢٦٧ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-6-chloro-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 29b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦١ مجم (٥١٪) من مركب العنوان.
المثال الوسيط 29b

(RS)-6-Chloro-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٥٣٠ مجم (١,٤٨ ملي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 1c بالتشابه مع المثال الوسيط 1b باستخدام 1-[(2RS)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]methanamine لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢١٤ مجم (٣٧٪) من مركب العنوان.
مثال 30

(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]amino}-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide

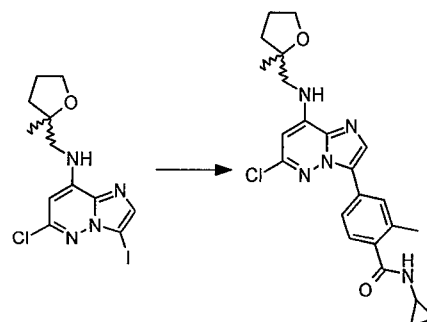


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-4-(6-Chloro-8-{{(2-methyl tetrahydrofuran-2-yl)methyl} amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 30a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٢,٥ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.35 (3H), 1.81 (1H), 1.91-2.10 (3H), 2.54 (3H), 2.93 (1H), 3.45 (2H), 3.93 (2H), 6.10 (1H), 6.20 (1H), 6.50 (1H), 7.44 (1H), 7.79-7.84 (3H), 7.92 (1H), 7.99 (1H), 8.71 (2H) ppm.

١٠ المثال الوسيط 30a

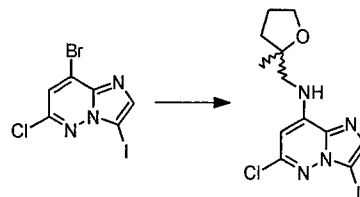
(RS)-4-(6-Chloro-8-{{(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ١٥٠ مجم (٣٨٢ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-6-chloro-3-iodo-N-[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 30b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١١٠ مجم (٦٥٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 30b

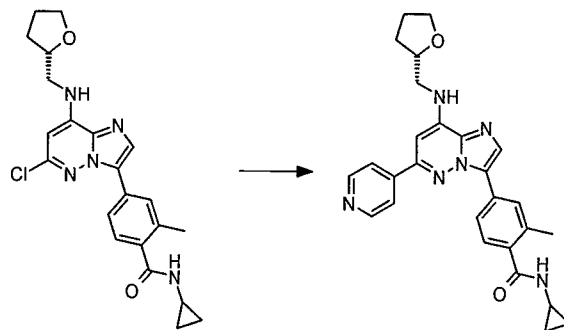
(RS) 6-Chloro-3-iodo-N-[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٢٥٠ مجم (٦٩٨ ميكرو جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-[(2RS)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]methanamine لإعطاء ٢٦٢ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان.

مثال 31

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(pyridin-4-yl)-8-{[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide

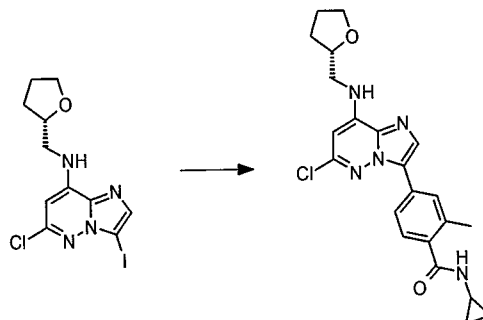


يتم تحويل ٤٩ مجم (١١٥ ميكرو جزئي جرامي) 4-(6-Chloro-8-{[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl] amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 31a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء ٣,٦ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.75 (1H), 1.98 (2H), 2.11 (1H), 2.55 (3H), 2.93 (1H), 3.46 (1H), 3.60 (1H), 3.82 (1H), 3.96 (1H), 4.24 (1H), 6.01 (1H), 6.23 (1H), 6.50 (1H), 7.45 (1H), 7.83 (1H), 7.84 (2H), 7.93 (1H), 8.00 (1H), 8.74 (2H) ppm.

مثال 31a ٢٠

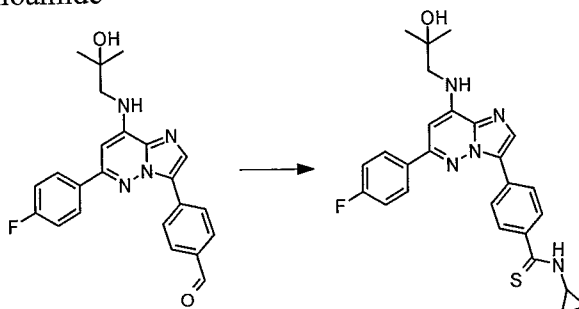
4-(6-Chloro-8-{[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٢٣٢ مجم (٦١٣ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine
الوسطي 4b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام 4,4,5,5- N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٩٨ مجم (٣٨٪) من مركب العنوان.

مثال 32

10 N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

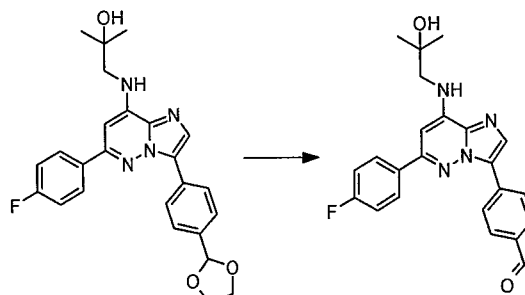


يتم تحويل ٣٣ مجم (٨٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy 2-methyl propyl) amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde
للمثال الوسيط 32a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣,٣ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.75-0.88 (4H), 1.18 (6H), 3.40 (2H), 3.47 (1H), 4.78 (1H), 6.81 (1H), 6.95 (1H), 7.35 (2H), 7.84 (2H), 8.07 (1H), 8.11 (2H), 8.26 (2H), 10.16 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 32a

4-{6-(4-Fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde

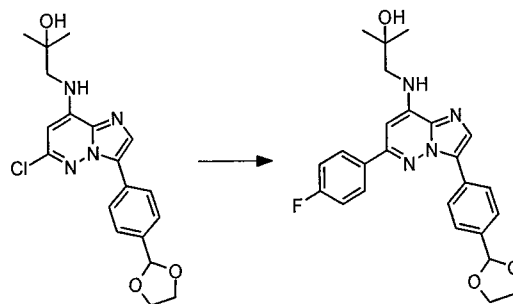


٥ يتم تحويل ٤٨ مجم (١٠٧ ميكرو جزىء جرامى) 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol

2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 32b بالتشابه مع المثال الوسيطى 13a لإعطاء بعد التفاعل والتقىة ٣٤,٦ مجم (٧٦٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 32b

١٠ 1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol

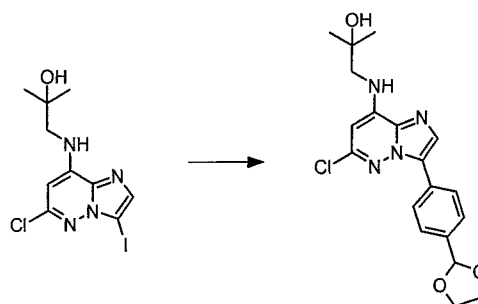


يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٥٧ ميكرو جزىء جرامى) 1-({6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol

١٥ للمثال الوسيطى 32c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقىة ٥٠ مجم (٤٣٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 32c

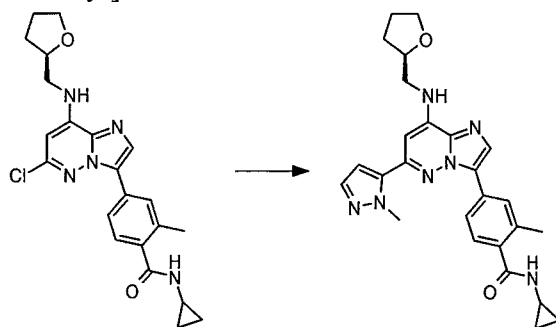
1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol



يتم تحويل ٢,٦٥ جم (٧,٢ ملي جزئي جرامي) 1-[(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol
بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام 2-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-4,4,5,5- tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١,٣٦ جم (٤٨٪) من مركب
العنوان.

مثال 33

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-{{(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide

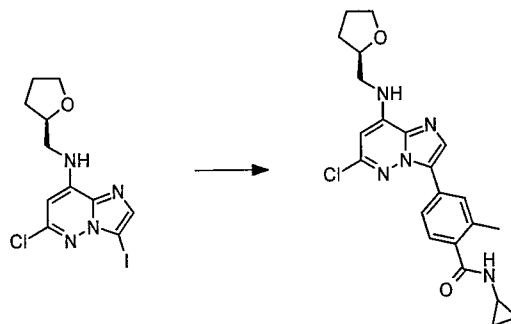


يتم تحويل ٦٣ مجم (١٤٨ ميكرو جزئي جرامي) 4-(6-chloro-8-{{(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
بالتشابه مع مثال 1 باستخدام methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 33a مع مثال 1 باستخدام
methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole لإعطاء بعد
التفاعل والتنقية ١٠,٦ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.72 (1H), 1.97 (2H), 2.09 (1H), 2.50 (3H), 2.92 (1H), 3.40 (1H), 3.53 (1H), 3.81 (1H), 3.95 (1H), 4.17 (3H), 4.21 (1H), 6.05 (1H), 6.17 (1H), 6.30 (1H), 6.63 (1H), 7.39 (1H), 7.52 (1H), 7.76 (1H), 7.83 (1H), 7.88 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 33a

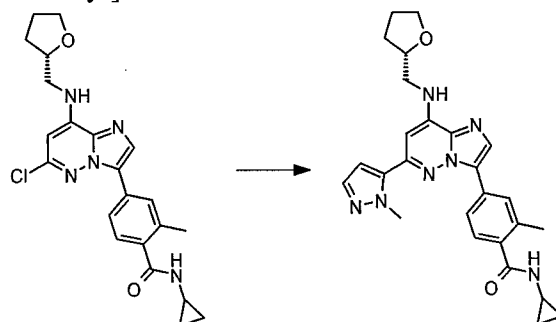
4-(6-Chloro-8-{{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٢٤٧ مجم (٦٥٢ ميكرو جزىء جرامى) 6-chloro-3-iodo-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 5b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتقية ١٢٧ مجم (٤٦%) من مركب العنوان.

١٠ مثال 34

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-{{[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}]benzamide



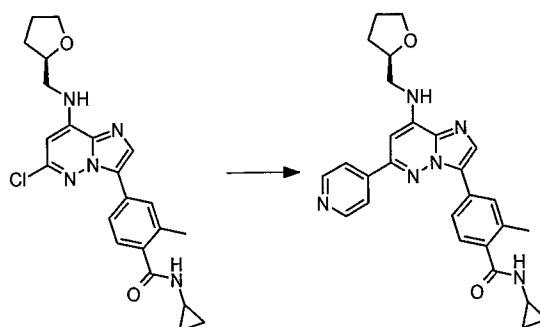
يتم تحويل ٤٩ مجم (١١٥ ميكرو جزىء جرامى) 4-(6-chloro-8-{{[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl] amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 31a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٨,٥ مجم (١٥%) من مركب العنوان.

١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.72 (1H), 1.97 (2H), 2.09 (1H), 2.50 (3H), 2.92 (1H), 3.40 (1H), 3.53 (1H), 3.81 (1H), 3.95 (1H), 4.17 (3H), 4.21 (1H), 6.05 (1H), 6.17 (1H), 6.30 (1H), 6.63 (1H), 7.39 (1H), 7.52 (1H), 7.76 (1H), 7.83 (1H), 7.88 (1H) ppm.

مثال 35 °

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(pyridin-4-yl)-8-{{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl] amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}]benzamide



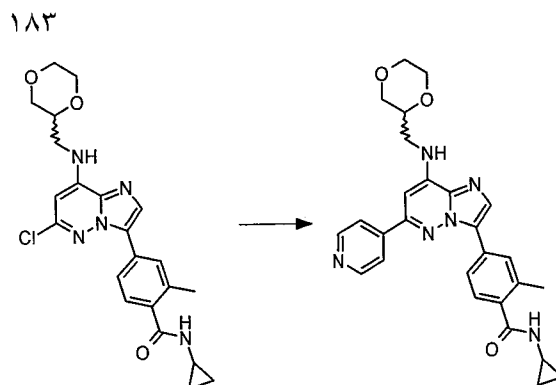
يتم تحويل ٦٣ مجم (١٤٨ ميكرو جزئي جرامي) 4-(6-chloro-8-{{[(2R)-

tetrahydrofuran-2-ylmethyl] amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 33a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٤,٢ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.75 (1H), 1.98 (2H), 2.11 (1H), 2.55 (3H), 2.93 (1H), 3.46 (1H), 3.59 (1H), 3.82 (1H), 3.96 (1H), 4.24 (1H), 6.02 (1H), 6.20 (1H), 6.49 (1H), 7.45 (1H), 7.83 (1H), 7.84 (2H), 7.93 (1H), 8.01 (1H), 8.73 (2H) ppm.

مثال 36

(RS)-N-cyclopropyl-4-{8-[(1,4-dioxan-2-ylmethyl)amino]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

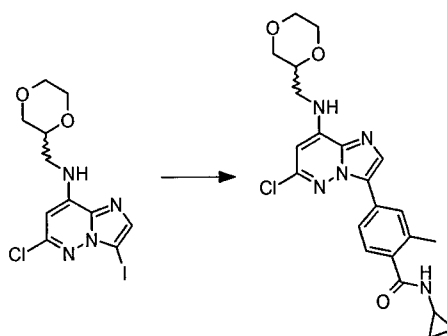


يتم تحويل ٨٨ مجم (١٩٩ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-4-{6-chloro-8-[(1,4-dioxan-2-yl)methyl] amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 36a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4-pyridin-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢,٩ مجم (٣٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.88 (2H), 2.52 (3H), 2.90 (1H), 3.36-4.01 (9H), 6.06 (1H), 6.23 (1H), 6.46 (1H), 7.44 (1H), 7.80 (1H), 7.84 (2H), 7.90 (1H), 7.98 (1H), 8.70 (2H) ppm.

المثال الوسيط 36a

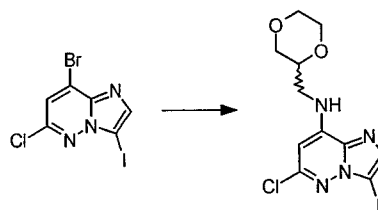
(RS)-4-{6-Chloro-8-[(1,4-dioxan-2-yl)methyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠



يتم تحويل ٢٠٠ مجم (٥٠٧ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-6-chloro-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine 36b المحضر طبقا للمثال الوسيط 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام ٩٣,٦ مجم (٤٢٪) من مركب العنوان. ١٥

المثال الوسيط 36b

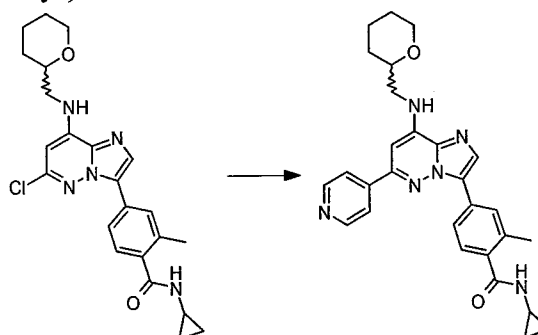
(RS)-6-Chloro-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٥٠٠ مجم (١,٤٠ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo [1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-[(2RS)-1,4-dioxan-2-yl]methanamine لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٥٢٠ مجم (٩٤%) من مركب العنوان.

مثال 37

(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-4-yl)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



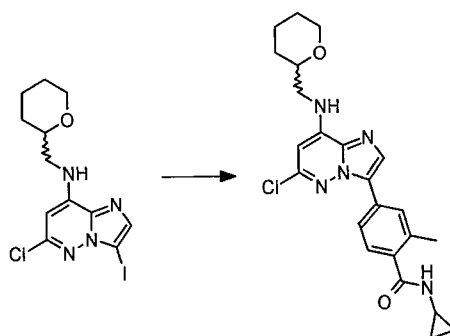
يتم تحويل ٦٣ مجم (١٤٣ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-4-{6-chloro-8-[(tetrahydro-

2H-pyran-2-ylmethyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 37a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٤ مجم (٥%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.63 (2H), 0.88 (2H), 1.40-2.03 (6H), 2.53 (3H), 2.91 (1H), 3.33-3.55 (3H), 3.66 (1H), 4.05 (1H), 6.18 (1H), 6.43 (1H), 6.47 (1H), 7.44 (1H), 7.80 (1H), 7.83 (2H), 7.91 (1H), 7.98 (1H), 8.70 (2H) ppm.

المثال الوسيطى 37a

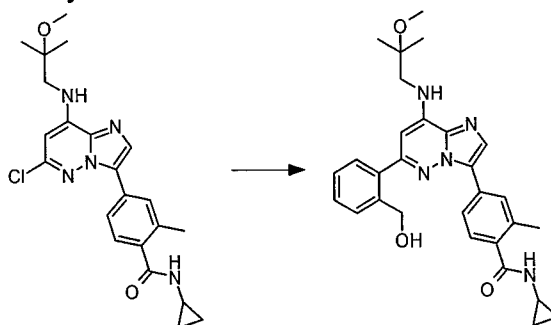
(RS)-4-{6-Chloro-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٥٥ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 29b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦٨ مجم (٦١٪) من مركب العنوان.

مثال 38

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-methoxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

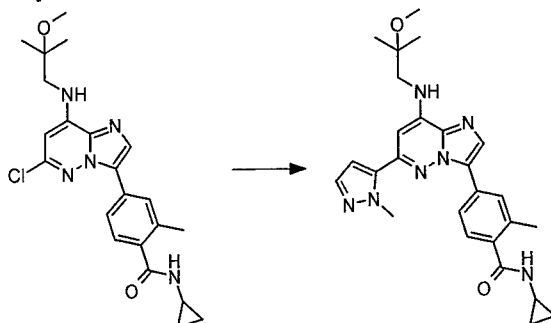


يتم تحويل ٦٢ مجم (١٤٥ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-methoxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 17a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 2-(hydroxymethyl)phenyl boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٤,٨ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.58 (2H), 0.84 (2H), 1.31 (6H), 2.47 (3H), 2.87 (1H), 3.28 (3H), 3.34 (2H), 4.13 (1H), 4.38 (2H), 6.19 (1H), 6.21 (1H), 6.25 (1H), 7.36 (1H), 7.42-7.49 (3H), 7.59 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 7.72 (1H) ppm.

مثال 39

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methoxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

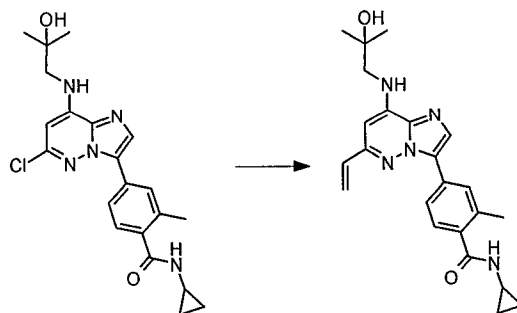


يتم تحويل ٧٠ مجم (١٦٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-methoxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 17a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٠ مجم (٣٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.31 (6H), 2.50 (3H), 2.91 (1H), 3.27 (3H), 3.32 (2H), 4.16 (3H), 6.10 (1H), 6.17 (1H), 6.25 (1H), 6.62 (1H), 7.38 (1H), 7.51 (1H), 7.76 (1H), 7.83 (1H), 7.87 (1H) ppm.

مثال 40

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4,4,5,5-

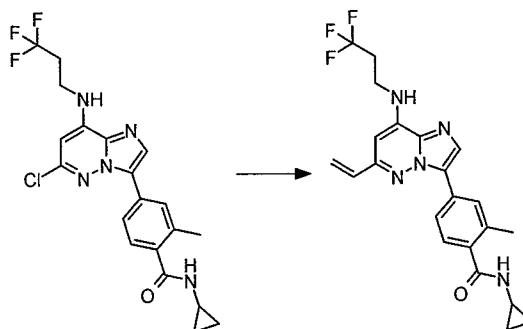
tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٣ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.43 (6H), 2.52 (3H), 2.92 (1H), 3.35 (2H), 5.56 (1H), 5.97 (1H), 6.07 (1H), 6.22 (1H), 6.37 (1H), 6.73 (1H), 7.40 (1H), 7.71 (1H), 7.50 (1H), 7.94 (1H) ppm.

٥

مثال 41

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



١٠ يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-

trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 10a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4,4,5,5- tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١١,٤ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

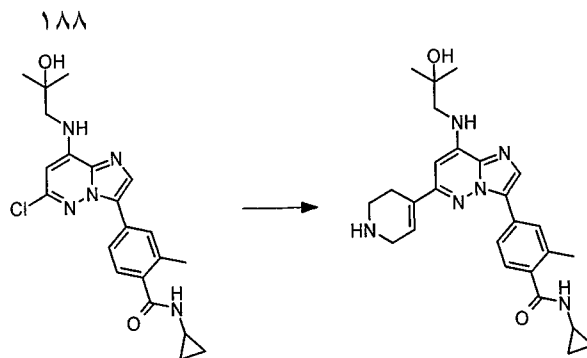
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.89 (2H), 2.52 (3H), 2.56 (2H), 2.92 (1H), 3.69 (2H), 5.60 (1H), 5.92 (1H), 5.95 (1H), 6.09 (1H), 6.20 (1H), 6.77 (1H), 7.42 (1H), 7.75 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H) ppm.

١٥

مثال 42

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1,2,3,6-tetrahydro pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٢٠

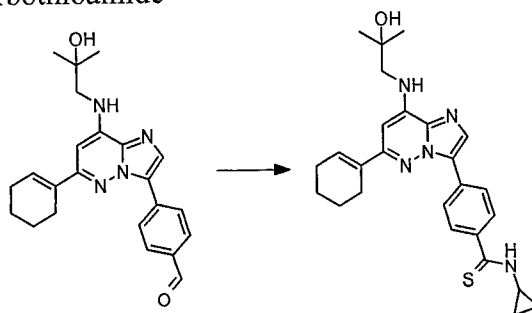


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4,4,5,5- tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine بعد التفاعل والتقية ١٠,٥ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.16 (6H), 2.37 (3H), 2.61 (2H), 2.80 (1H), 3.05 (2H), 3.31 (2H), 3.56 (1H), 6.54 (1H), 6.66-6.74 (2H), 7.35 (1H), 7.97 (1H), 8.03 (1H), 8.04 (1H), 8.26 (1H), 8.28 (1H) ppm.

١٠ مثال 43

4-{6-(Cyclohex-1-en-1-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzenecarbothioamide

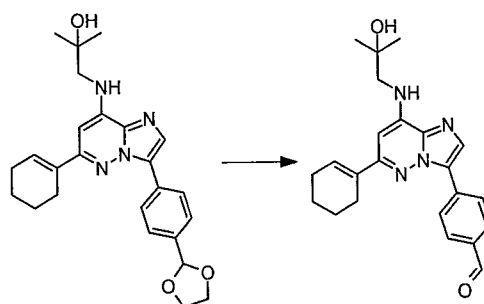


يتم تحويل ٢٠,٦ مجم (٥٣ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-(cyclohex-1-en-1-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسيط 43a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٣,٢ مجم (١٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.75-0.85 (4H), 1.15 (6H), 1.61 (2H), 1.71 (2H), 2.22 (2H), 2.52 (2H), 3.13 (2H), 3.49 (1H), 4.77 (1H), 6.51 (1H), 6.63 (1H), 6.68 (1H), 7.83 (2H), 8.01 (1H), 8.21 (2H), 10.12 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 43a

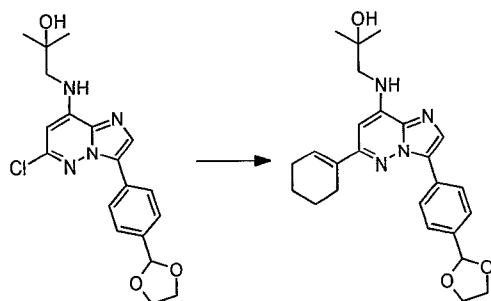
4-{6-(Cyclohex-1-en-1-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde



يتم تحويل ٩٧ مجم (٢٢٣ ميكرو جزىء جرامى) 1-({6-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl) phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 43b بالتشابه مع المثال الوسيطى 13a لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٢٤ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 43b

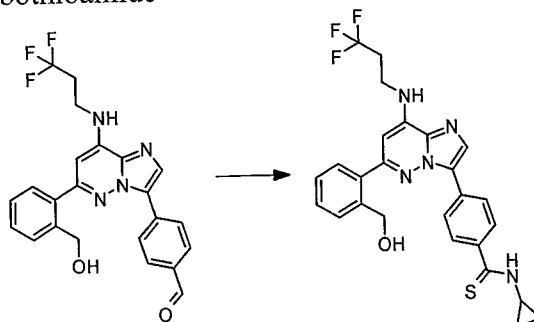
1-({6-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٥٧ ميكرو جزىء جرامى) 1-({6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 32c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام cyclohex-1-en-1-ylboronic acid إعطاء بعد التفاعل والتقية ٩٧ مجم (٨٧٪) من مركب العنوان.

مثال 44 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

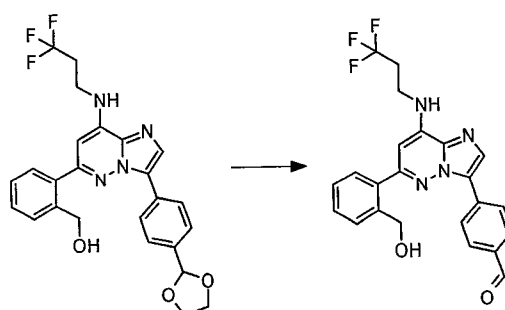


يتم تحويل ٧٢,٣ مجم (١٦٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-[2-(hydroxymethyl) phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسيط 44a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦,٦ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.76 (2H), 1.00 (2H), 2.58 (2H), 3.37 (1H), 3.72 (2H), 3.96 (1H), 4.40 (2H), 6.16 (1H), 6.25 (1H), 7.46-7.51 (3H), 7.59 (1H), 7.76 (1H), 7.77 (2H), 7.84 (2H), 7.89 (1H) ppm.

المثال الوسيط 44a

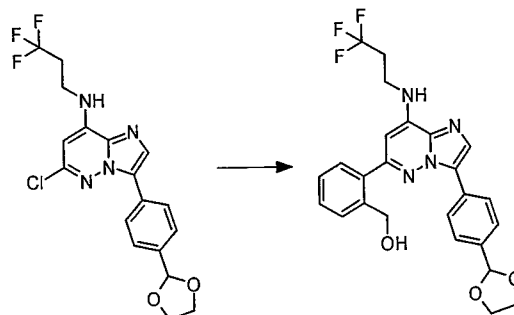
4-{6-[2-(Hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde



يتم تحويل ٥٢ مجم (١٠٧ ميكرو جزئي جرامي) (2-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl) phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-6-yl}phenyl) methanol طبقا للمثال الوسيط 44b بالتشابه مع المثال الوسيط 13a لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧٢,٣ مجم (٧٦٪) من مركب العنوان.

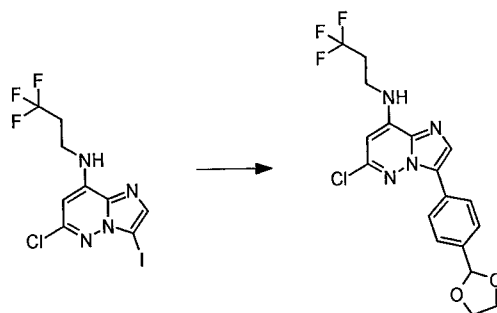
المثال الوسيط 44b

(2-{3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}phenyl)methanol



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزيء جرامي) 6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine للمثال الوسيط 44c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام [2-(hydroxymethyl)phenyl]boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥٢ مجم (٤٤٪) من مركب العنوان. المثال الوسيط 44c

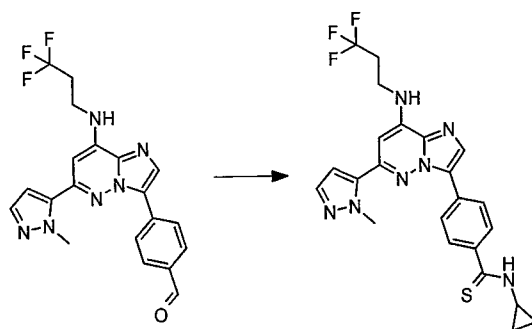
6-Chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتم تحويل ٨٠٠ مجم (٢,٠٥ ميكرو جزيئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine للمثال الوسيط 6b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام 2-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٣٢ مجم (٣٥٪) من مركب العنوان.

مثال 45

N-cyclopropyl-4-{6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

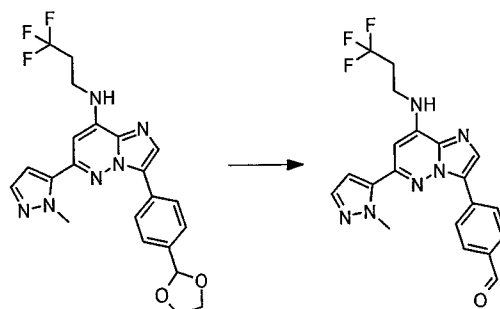


يتم تحويل ٢٧ مجم (٦٥ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسيط 45a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتقية ١,٨ مجم (٥٠٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.82$ (2H), 1.07 (2H), 2.59 (2H), 3.42 (1H), 3.73 (2H), 4.19 (3H), 6.08 (1H), 6.29 (1H), 6.66 (1H), 7.56 (1H), 7.64 (1H), 7.84 (2H), 7.85 (1H), 8.07 (2H) ppm.

المثال الوسيط 45a

4-{6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde ١٠

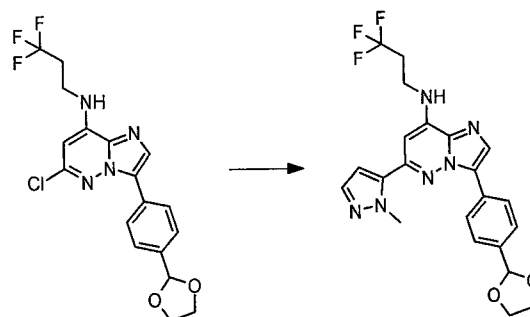


يتم تحويل ٧٣ مجم (١٥٩ ميكرو جزئي جرامي) 3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 45b بالتشابه مع المثال الوسيط 13a لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٢٧ مجم (٤١٪) من مركب العنوان. ١٥

المثال الوسيط 45b

3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

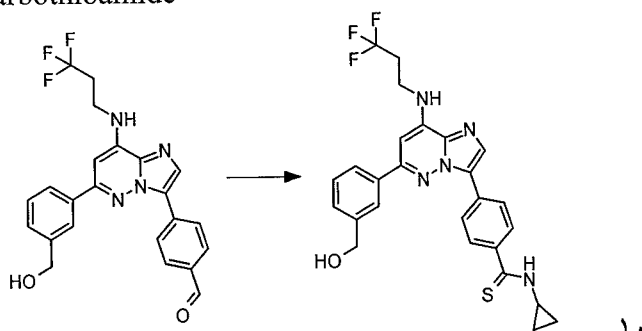
١٩٣



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine للمثال الوسيط 44c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧٣ مجم (٦٦٪) من مركب العنوان.

مثال 46

N-cyclopropyl-4-{6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

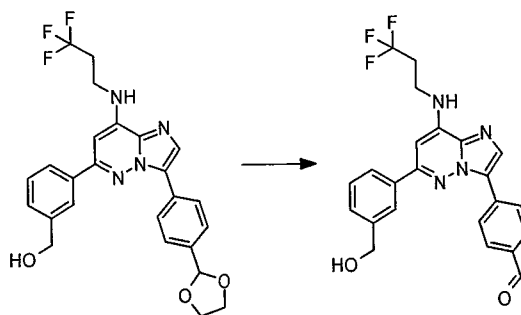


يتم تحويل ٣٩,١ مجم (٨٩ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoro propyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسيط 46a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢ مجم (٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.83 (2H), 1.07 (2H), 2.56 (2H), 3.43 (1H), 3.68 (2H), 4.82 (2H), 6.00 (1H), 6.40 (1H), 7.50 (2H), 7.71 (1H), 7.79-7.90 (5H), 8.15 (2H) ppm.

المثال الوسيط 46a

4-{6-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde

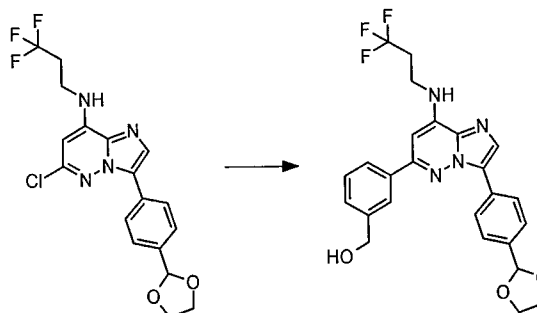


يتم تحويل ١٦٧ مجم (ميكرو جزئي جرامي) 8-[3-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]}phenyl)methanol

المحضر طبقا للمثال الوسيط 46b بالتشابه مع المثال الوسيط 13a لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٣٩,١ مجم (٣٧٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 46b

3-{3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}phenyl)methanol



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-

yl)phenyl]-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

للمثال الوسيط 44c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 3-(hydroxymethyl)phenyl]boronic acid

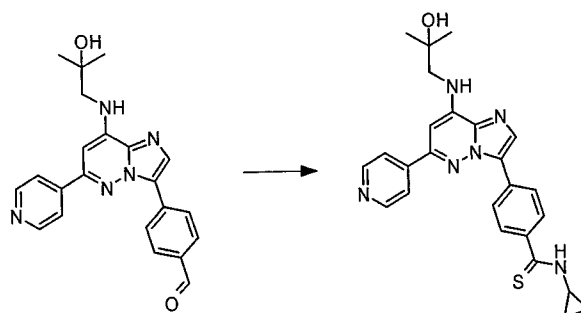
acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٨٣,٥ مجم (٧١٪) من مركب العنوان.

مثال 47

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-yl)imidazo

[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

١٩٥

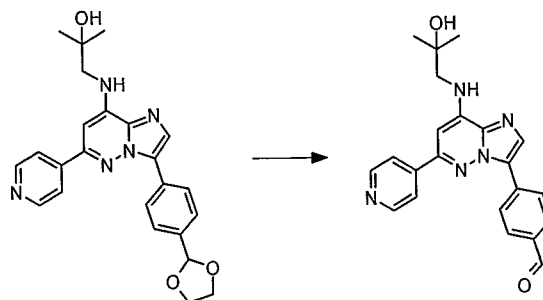


يتم تحويل ٤٨ مجم (١٢٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(pyridin-4-yl) imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسطي 47a بالتشابه مع مثال 13 لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٤,٧ مجم (٦٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.76-0.88 (4H), 1.18 (6H), 3.38-3.52 (3H), 4.79 (1H), 6.93 (1H), 7.09 (1H), 7.86 (2H), 8.04 (2H), 8.12 (1H), 8.27 (2H), 8.73 (2H), 10.16 (1H) ppm.

المثال الوسطي 47a

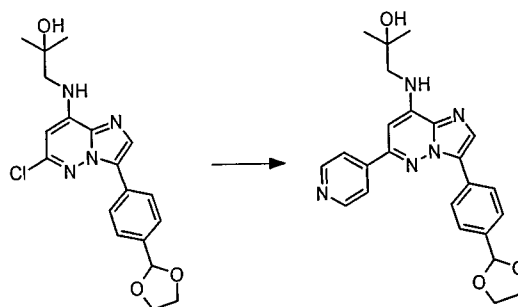
4-{8-[(2-Hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde ١٠



يتم تحويل ٦٩ مجم (١٦٠ ميكرو جزئي جرامي) 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسطي 47b بالتشابه مع المثال الوسطي 13a لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٥١,٥ مجم (٨٣٪) من مركب العنوان. ١٥

المثال الوسطي 47b

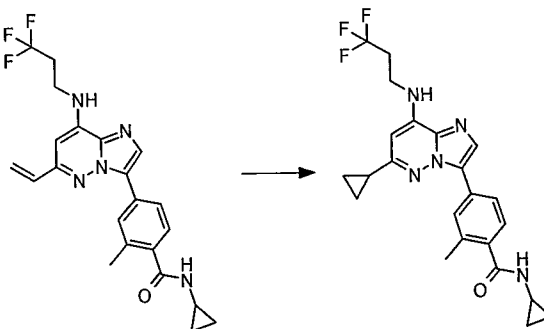
1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol



يتم تحويل ٢٠٠ مجم (٥١٤ ميكرو جزئي جرامي) 1-(6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino-2-methylpropan-2-ol للمثال الوسيط 32c بالتشابه مع مثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥١,٥ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان.

مثال 48

N-cyclopropyl-4-{6-cyclopropyl-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



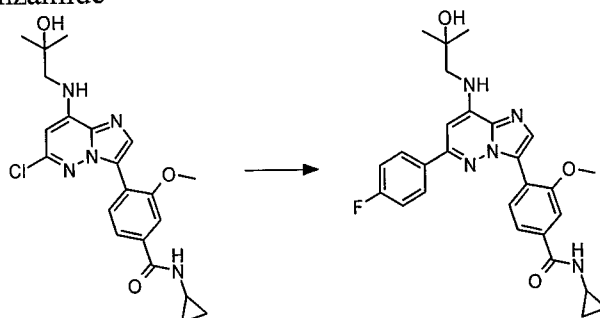
يبرد إلى ٣° مئوية محلول من ٣١ مجم (٧٢ ميكرو جزئي جرامي) N-cyclopropyl-2-

methyl-4-{8-[(3,3,3-trifluoro propyl) amino]-6-vinylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide يضاف ٥ ملليلتر tetrahydrofuran، يضاف ٥ ملليلتر من محلول diazomethane في diethyl ether يتبعه ٠,٨١ مجم palladium(II) diacetate ويقلب الخليط لمدة ساعة واحدة. تزال المذيبات وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٥,٨ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.00-1.11 (4H), 2.00 (1H), 2.53 (3H), 2.47-2.61 (2H), 2.92 (1H), 3.65 (2H), 5.78 (1H), 5.91 (1H), 5.93 (1H), 7.41 (1H), 7.73 (1H), 7.91 (1H), 7.92 (1H) ppm.

مثال 49

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide

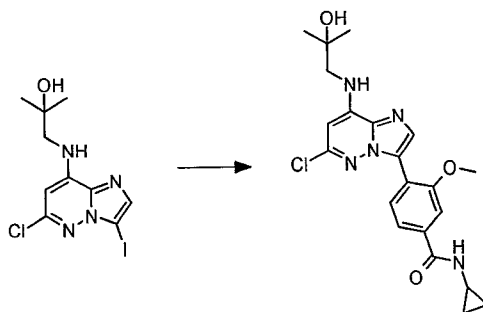


يتم تحويل ٧٥ مجم (١٧٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 49a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٨,٥ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.57 (2H), 0.69 (2H), 1.19 (6H), 2.85 (1H), 3.39 (2H), 3.89 (3H), 4.78 (1H), 6.77 (1H), 6.87 (1H), 7.31 (2H), 7.54 (1H), 7.56 (1H), 7.87 (1H), 8.03 (2H), 8.25 (1H), 8.51 (1H) ppm.

مثال 49a

4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide

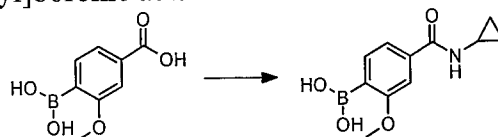


يتم تحويل ١ جم (٢,٧٣ مللي جزئي جرامي) 1-[(6-Chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol مع المثال الوسيطى 1a باستخدام [4-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methoxyphenyl]boronic مع المثال الوسيطى 1b بالتشابه

acid المحضر طبقا للمثال الوسيطى 49b لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧٤١ مجم (٦٠٪) من مركب العنوان.

مثال 49b

[4-(Cyclopropylcarbamoyl)-2-methoxyphenyl]boronic acid

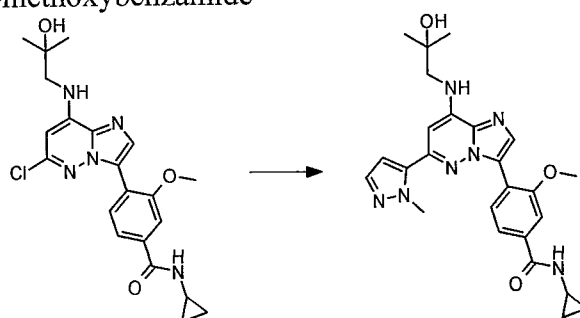


يقلب طوال الليل عند ٢٣°مئوية مع ٣ جم (١٥,٣ مللي جزئى جرامى) 4-(dihydroxyboryl)-3-methoxybenzoic acid، ٨٧٤ مجم cyclopropanamine و ٣,٥ جم N-[3-(dimethylamino) propyl]-N'-ethylcarbodiimide في ٩٣ ملليلتر dichloromethane.

يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافى لإعطاء ٢,٦ جم (٧٢٪) من مركب العنوان.

مثال 50

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide



يتم تحويل ٧٥ مجم (١٧٤ ميكرو جزئى جرامى) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy

benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 49a بالتنشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole بعد التفاعل والتنقية

١٤,٨ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

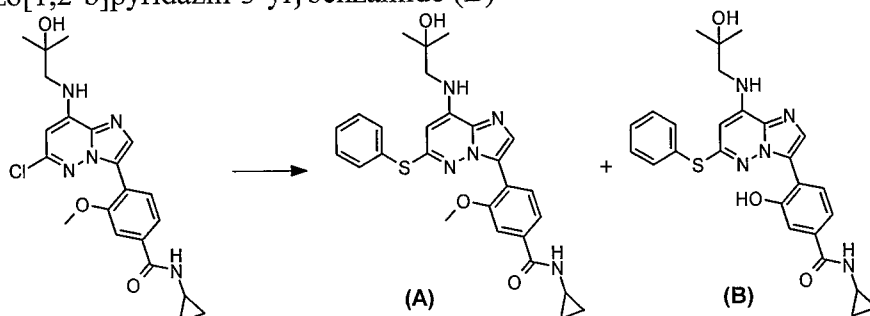
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.57 (2H), 0.69 (2H), 1.17 (6H), 2.83 (1H), 3.35 (2H), 3.85 (3H), 4.01 (3H), 4.77 (1H), 6.59 (1H), 6.85 (1H), 6.95 (1H), 7.47 (1H), 7.51 (1H), 7.53 (1H), 7.81 (1H), 8.03 (1H), 8.49 (1H) ppm.

مثال 51

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide (A)

و

N-cyclopropyl-3-hydroxy-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenyl sulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide (B)



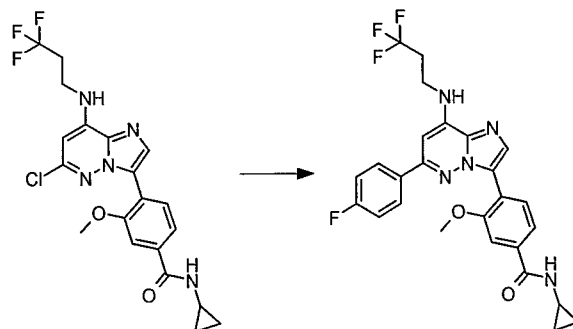
إلى محلول من ٧٦,٩ مجم benzenethiol في ١ ملليلتر dimethyl sulfoxide يضاف ٢٧,٩ مجم sodium hydride (٦٠٪) ويقلب الخليط عند ٢٣° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف بعدئذ ٥٠ مجم (١١٦ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 49a ويسخن الخليط عند ١٢٠° مئوية باستخدام إشعاع ميكروويف لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane وmethanol. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٨ مجم (١٨٪) من مركب العنوان A و ١٥,٣ مجم (٢٧٪) من مركب العنوان B.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of A: δ = 0.56 (2H), 0.69 (2H), 1.10 (6H), 2.82 (1H), 3.19 (2H), 3.27 (3H), 4.70 (1H), 6.19 (1H), 6.97 (1H), 7.22 (1H), 7.41-7.47 (4H), 7.53-7.58 (2H), 7.85 (1H), 7.86 (1H), 8.44 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of B: δ = 0.54 (2H), 0.66 (2H), 1.10 (6H), 2.80 (1H), 3.18 (2H), 4.70 (1H), 6.17 (1H), 6.98 (1H), 7.04 (1H), 7.33 (1H), 7.42-7.48 (3H), 7.55-7.61 (2H), 7.87 (1H), 7.95 (1H), 8.33 (1H), 10.13 (1H) ppm.

مثال 52

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide

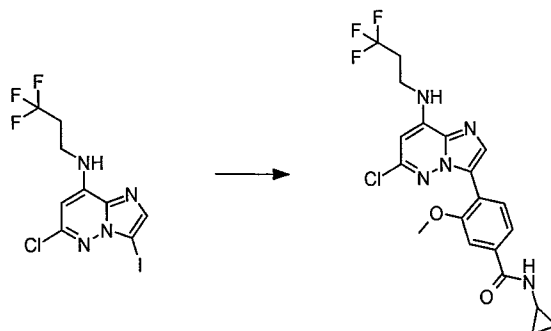


يتم تحويل ٦٥ مجم (١٤٣ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 52a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 4-(4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٤,٣ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.66 (2H), 0.91 (2H), 2.59 (2H), 2.95 (1H), 3.75 (2H), 3.97 (3H), 6.00 (1H), 6.32 (1H), 6.39 (1H), 7.17 (2H), 7.33 (1H), 7.58 (1H), 7.90 (2H), 8.01 (1H), 8.37 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 52a

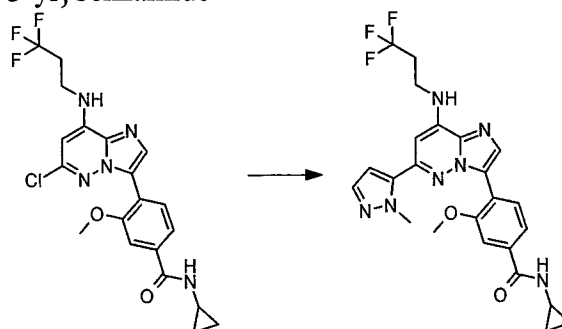
4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide



يتم تحويل ٤٨٤ مجم (١,٢٤ ملي جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine 6b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام [4-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methoxyphenyl] boronic acid المحضر طبقا للمثال الوسيط 49b لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٦٣ مجم (٢٩%) من مركب العنوان.

مثال 53

N-cyclopropyl-3-methoxy-4-{6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



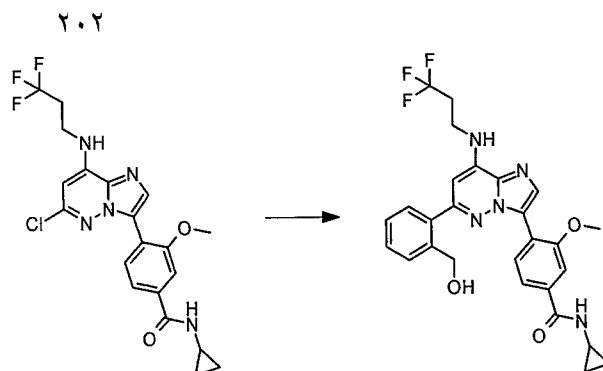
يتم تحويل ٦٥ مجم (١٤٣ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 52a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole ٣,٦ مجم (٥%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.66 (2H), 0.91 (2H), 2.58 (2H), 2.94 (1H), 3.72 (2H), 3.94 (3H), 4.11 (3H), 6.04 (1H), 6.27 (1H), 6.31 (1H), 6.64 (1H), 7.27 (1H), 7.53 (1H), 7.58 (1H), 7.95 (1H), 8.13 (1H) ppm.

مثال 54

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide

٢٠

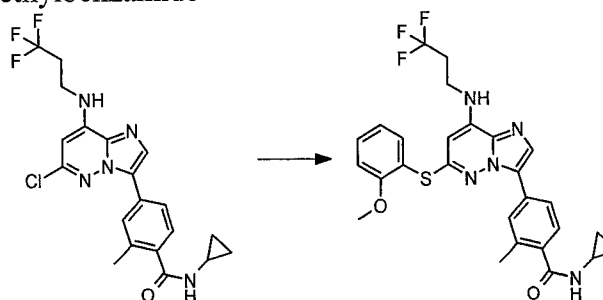


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٠ ميكرو جزئ جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 52a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 2-(hydroxymethyl)phenyl]boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١١,٨ مجم (١٨%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.85 (2H), 2.58 (2H), 2.88 (1H), 3.73 (2H), 3.90 (3H), 4.39 (2H), 5.12 (1H), 6.13 (1H), 6.24 (1H), 6.34 (1H), 7.22 (1H), 7.43-7.49 (3H), 7.55 (1H), 7.58 (1H), 7.79 (1H), 7.84 (1H) ppm.

١٠ مثال 55

N-cyclopropyl-4-{6-[2-methoxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

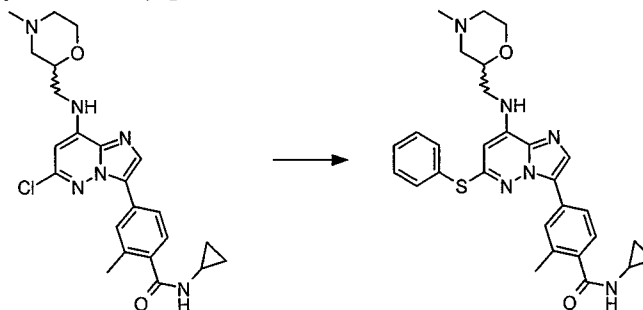


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئ جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام methoxybenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٩,٢ مجم (١٤%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 2.36 (3H), 2.47 (2H), 2.89 (1H), 3.52 (2H), 3.77 (3H), 5.88 (1H), 6.01 (1H), 6.28 (1H), 6.97-7.07 (2H), 7.16 (1H), 7.48 (1H), 7.57-7.65 (3H), 7.67 (1H) ppm.

٢٠

(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{{[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]amino}-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}]benzamide



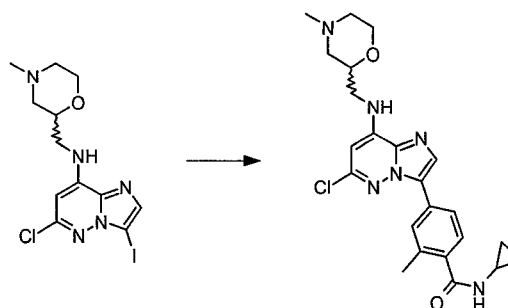
٥ يتم تحويل ٧٥ مجم (١٦٥ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-4-(6-chloro-8-{{[(4-methyl

morpholin-2-yl) methyl] amino} imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 56a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٢١,٦ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.70 (1H), 1.93 (1H), 2.13 (3H), 2.20 (3H), 2.53 (1H), 2.64 (1H), 2.79 (1H), 3.25-3.34 (2H), 3.43 (1H), 3.62 (1H), 3.73 (1H), 6.10 (1H), 7.10 (1H), 7.42 (1H), 7.45-7.51 (3H), 7.59-7.67 (3H), 7.71 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H) ppm. ١٠

المثال الوسيط 56a

(RS)-4-(6-Chloro-8-{{[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٥



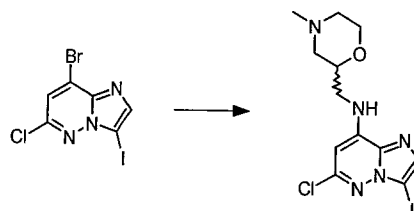
١٥ يتم تحويل ٣٥٢ مجم (٨٦٤ ميكرو جزئي جرامي) (RS)-6-chloro-3-iodo-N-[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 56b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتقية

٣٧٢ مجم (٩٥٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 56b

(RS)-6-Chloro-3-iodo-N-[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]imidazo[1,2-b]
pyridazin-8-amine

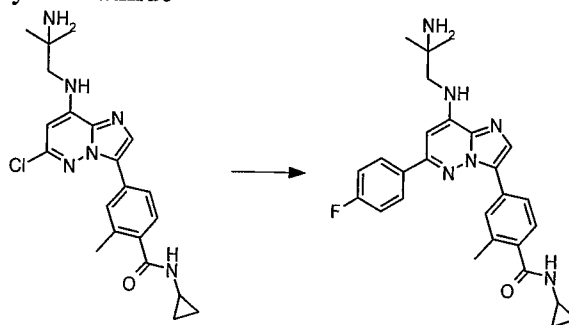


يتم تحويل ٣٧٠ مجم (١,٠٣ ملي جزىء جرامى) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-[(2RS)-4-methylmorpholin-2-yl]methanamine لإعطاء بعد

التفاعل والتقية ٣٥٩ مجم (٨٥٪) من مركب العنوان.

مثال 57

4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



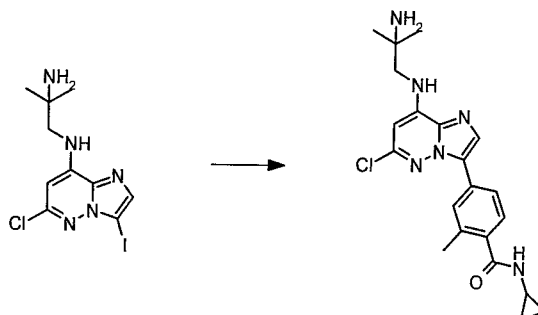
يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزىء جرامى) 4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-chloroimidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 57a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (4-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتقية ١٧,٩ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 1.25 (2H), 1.29 (6H), 2.55 (3H), 2.93 (1H), 3.27 (2H), 5.94 (1H), 6.34 (1H), 6.41 (1H), 7.17 (2H), 7.45 (1H), 7.81 (1H), 7.91-7.98 (3H), 8.04 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 57a

4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



٥ يتم تحويل ١,٠٧ جم (٢,٩٣ مللى جزىء جرامى) N¹-(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-

٥7b]pyridazin-8-yl)-2-methylpropane-1,2-diamine المحضر طبقا للمثال الوسيطى

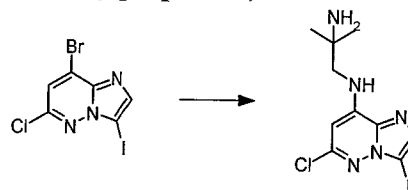
بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 1a N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٨٠٩ مجم

(٦٤٪) من مركب العنوان.

١٠ المثال الوسيطى 57b

N¹-(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)-2-methylpropane-1,2-diamine



٥ يتم تحويل ٢ جم (٥,٥٨ مللى جزىء جرامى) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-

١٥ b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 2-

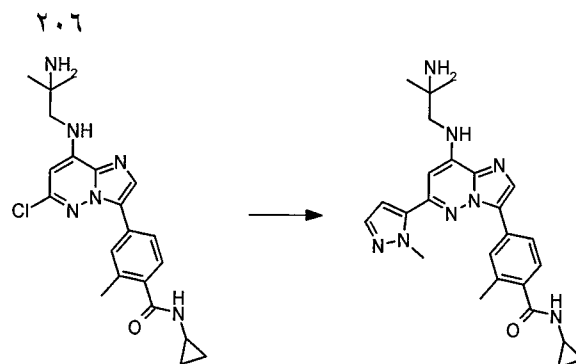
methylpropane-1,2-diamine لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١,٠٨ جم (٥٣٪) من مركب

العنوان.

مثال 58

4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-

b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

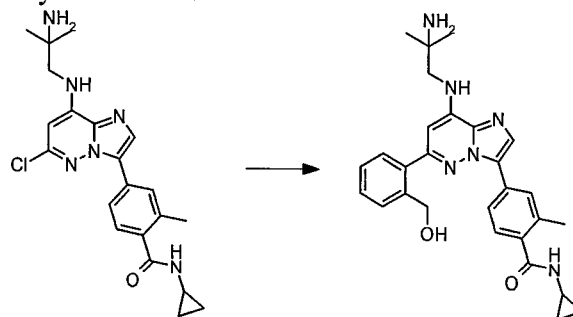


يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl) amino] -6-chloroimidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 57a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole بالتقنية ٢٧,٥ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.25 (2H), 1.28 (6H), 2.52 (3H), 2.93 (1H), 3.23 (2H), 4.20 (3H), 5.97 (1H), 6.29 (1H), 6.42 (1H), 6.64 (1H), 7.41 (1H), 7.53 (1H), 7.79 (1H), 7.86 (1H), 7.90 (1H) ppm.

١٠ مثال 59

4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl) amino]-6-chloroimidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 57a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام 2-(hydroxymethyl) phenyl]boronic acid بالتقنية ٣٠ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان.

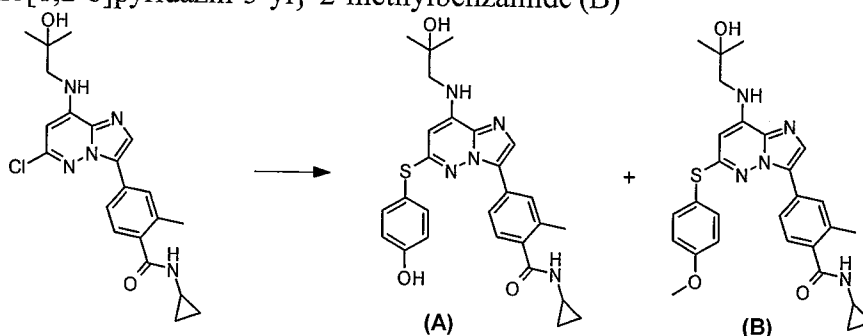
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.59 (2H), 0.85 (2H), 1.25 (2H), 1.28 (6H), 2.49 (3H), 2.89 (1H), 3.25 (2H), 4.40 (2H), 5.30 (1H), 6.07 (1H), 6.30 (1H), 6.47 (1H), 7.38 (1H), 7.43-7.50 (3H), 7.60 (1H), 7.64 (1H), 7.73 (1H), 7.74 (1H) ppm.

مثال 60

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-hydroxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A)

و

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (B)



١٠

يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام methoxybenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥٠ مجم (٤٣٪) من مركب العنوان A

١٥ و ٨,٨ مجم (٥٪) من مركب العنوان B.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) of A: δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.21 (3H), 2.79 (1H), 3.19 (2H), 4.72 (1H), 6.12 (1H), 6.82-6.91 (3H), 7.12 (1H), 7.42 (2H), 7.65 (1H), 7.70 (1H), 7.91 (1H), 8.22 (1H), 10.04 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of B: δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.39 (6H), 2.37 (3H), 2.92 (1H), 3.24 (2H), 3.88 (3H), 4.09 (1H), 5.30 (1H), 5.92 (1H), 5.97 (1H), 6.36 (1H), 6.96 (2H), 7.12 (1H), 7.50-7.58 (3H), 7.61 (1H) ppm.

٢٠

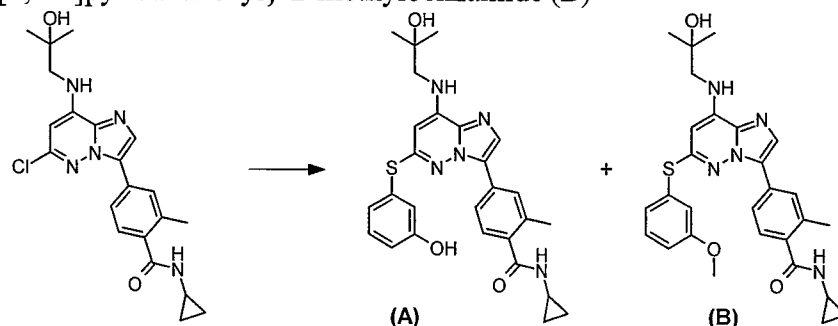
مثال 61

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-hydroxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A)

و

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (B)

٥



يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام

methoxybenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٦,٩ مجم (٢١٪) من مركب العنوان A

١٠

و ١٤,٩ مجم (١٥٪) من مركب العنوان B.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.22 (3H), 2.79 (1H), 3.20 (2H), 4.71 (1H), 6.21 (1H), 6.85 (1H), 6.94-7.02 (3H), 7.15 (1H), 7.25 (1H), 7.73 (1H), 7.74 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H), 9.73 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ= 0.63 (2H), 0.90 (2H), 1.40 (6H), 2.37 (3H), 2.92 (1H), 3.23 (2H), 3.73 (3H), 5.94 (1H), 6.02 (1H), 6.50 (1H), 6.97 (1H), 7.13-7.20 (3H), 7.22 (1H), 7.33 (1H), 7.56-7.63 (3H) ppm.

١٥

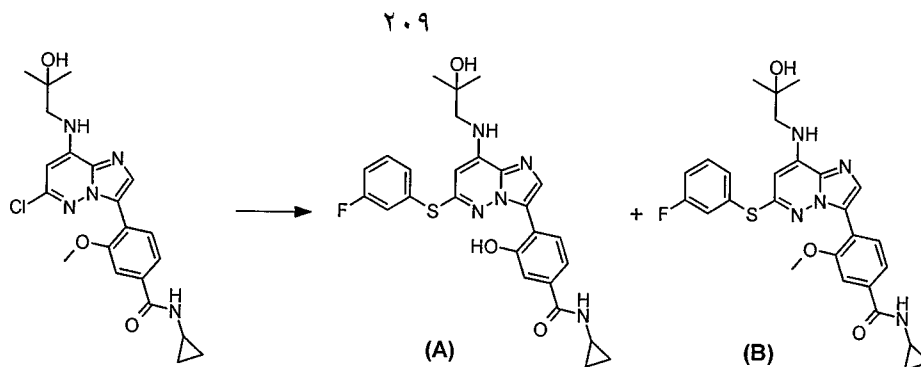
مثال 62

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-hydroxybenzamide (A)

٢٠

و

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-methoxybenzamide (B)



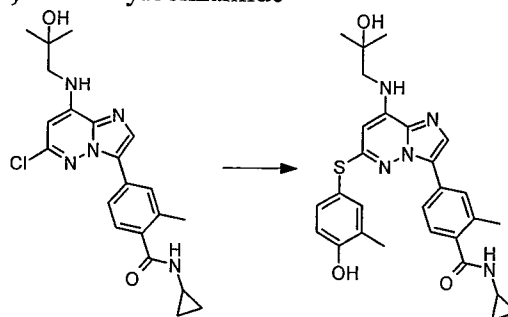
يتم تحويل ١٥٠ مجم (٣٤٩ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 49a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣,٣ مجم (٢٪) من مركب العنوان A و ٢,٥ مجم (١٪) من مركب العنوان B.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of A: δ = 0.53 (2H), 0.66 (2H), 1.11 (6H), 2.80 (1H), 3.21 (2H), 4.71 (1H), 6.24 (1H), 7.06 (2H), 7.26 (1H), 7.33-7.52 (4H), 7.86 (1H), 7.94 (1H), 8.33 (1H), 10.18 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of B: δ = 0.55 (2H), 0.69 (2H), 1.11 (6H), 2.82 (1H), 3.22 (2H), 3.84 (3H), 4.70 (1H), 6.26 (1H), 7.04 (1H), 7.21-7.30 (2H), 7.36 (1H), 7.39-7.49 (3H), 7.84 (1H), 7.85 (1H), 8.44 (1H) ppm.

مثال 63

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



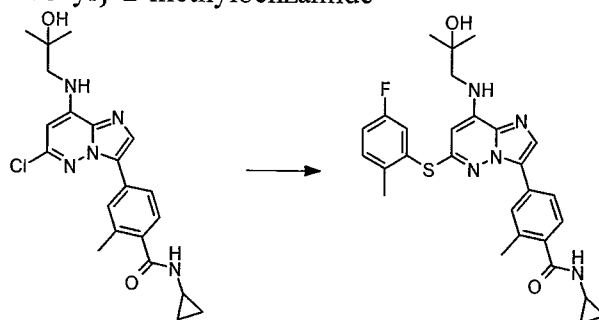
يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl

benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالنتشابه مع مثال 51 باستخدام 2-methyl-4-sulfanyphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٧,٦ مجم (٢٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.10 (3H), 2.20 (3H), 2.79 (1H), 3.18 (2H), 4.70 (1H), 6.11 (1H), 6.86 (1H), 6.88 (1H), 7.10 (1H), 7.25 (1H), 7.32 (1H), 7.67 (1H), 7.71 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H), 9.87 (1H) ppm.

مثال 64

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزىء جرامى) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-

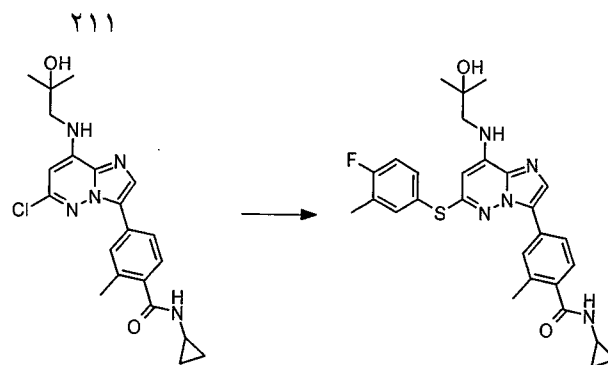
methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالنتشابه مع مثال 51 باستخدام 5-fluoro-2-

methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤٧,٧ مجم (٤٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.19 (3H), 2.31 (3H), 2.79 (1H), 3.23 (2H), 4.71 (1H), 6.27 (1H), 7.01 (1H), 7.06 (1H), 7.29 (1H), 7.42- 7.49 (2H), 7.57 (1H), 7.67 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 65

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

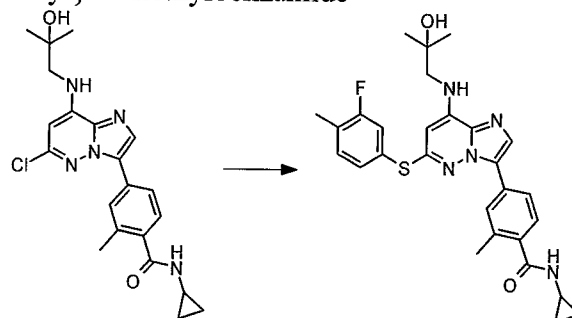


يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 4-fluoro-3-methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٥,٩ مجم (٢٦٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.18 (3H), 2.22 (3H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 4.71 (1H), 6.22 (1H), 6.97 (1H), 7.08 (1H), 7.25 (1H), 7.48 (1H), 7.59 (2H), 7.67 (1H), 7.93 (1H), 7.23 (1H) ppm.

مثال 66

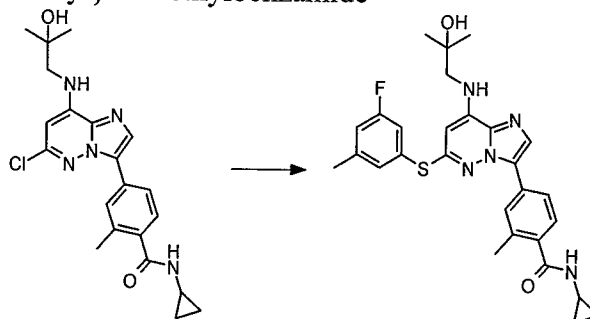
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-4-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluoro-4-methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤١,٧ مجم (٤٢٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.19 (3H), 2.28 (3H), 2.79 (1H), 3.23 (2H), 4.72 (1H), 6.27 (1H), 6.99 (1H), 7.07 (1H), 7.34 (1H), 7.39 (1H), 7.44 (1H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 7.94 (1H), 8.25 (1H) ppm.

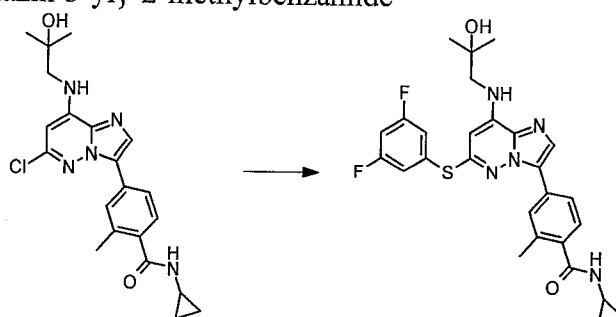
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



٥ يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرمي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٣ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.21 (3H), 2.30 (3H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 4.70 (1H), 6.27 (1H), 7.05 (1H), 7.13 (1H), 7.16 (1H), 7.26 (1H), 7.27 (1H), 7.70 (1H), 7.73 (1H), 7.95 (1H), 8.24 (1H) ppm. ١٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

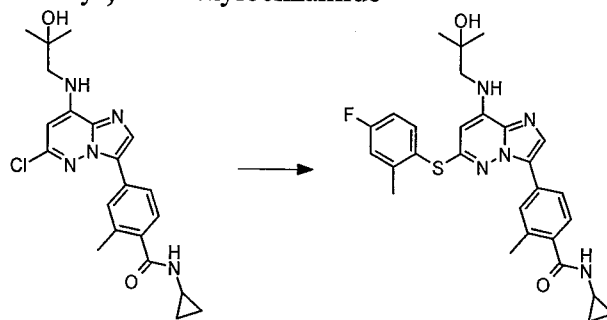


١٥ يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرمي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3,5-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥,٧ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.22 (3H), 2.79 (1H), 3.24 (2H), 4.71 (1H), 6.34 (1H), 7.12 (1H), 7.16 (1H), 7.35-7.40 (3H), 7.71 (1H), 7.74 (1H), 7.96 (1H), 8.25 (1H) ppm.

مثال 69

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

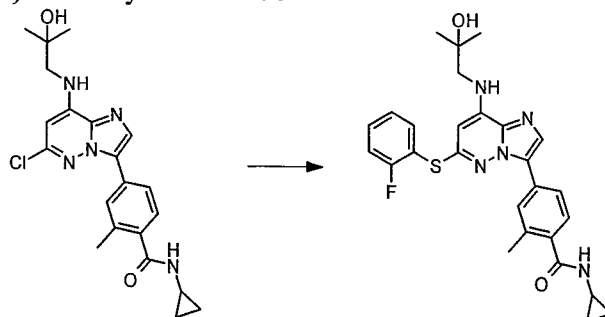


يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئ جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 4-fluoro-3-methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٢,١ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.18 (3H), 2.35 (3H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 4.72 (1H), 6.23 (1H), 6.95 (1H), 7.05 (1H), 7.15 (1H), 7.34 (1H), 7.53 (1H), 7.63 (1H), 7.65 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 70 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

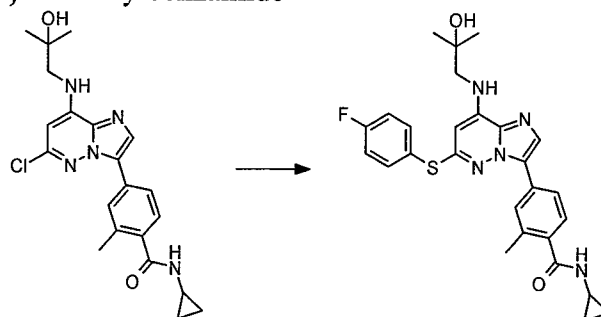


يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام fluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣٦,٨ مجم (٣٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.18 (3H), 2.78 (1H), 3.24 (2H), 4.72 (1H), 6.31 (1H), 7.00 (1H), 7.03 (1H), 7.32 (1H), 7.40 (1H), 7.53 (1H), 7.61 (1H), 7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 71

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



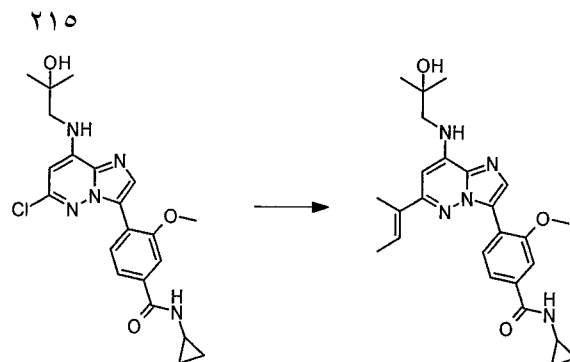
يتم تحويل ٧٥ مجم (١٨١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام fluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٣١,٦ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.19 (3H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 4.72 (1H), 6.24 (1H), 6.97 (1H), 7.08 (1H), 7.33 (2H), 7.58 (1H), 7.64-7.71 (3H), 7.92 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 72

4-{6-[(2E)-But-2-en-2-yl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide

٢٠



يتم تحويل ٧٥ مجم (١٧٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 49a بالتشابه مع مثال 1 باستخدام (2Z)-but-2-en-2-ylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٦,٩ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان. ٥

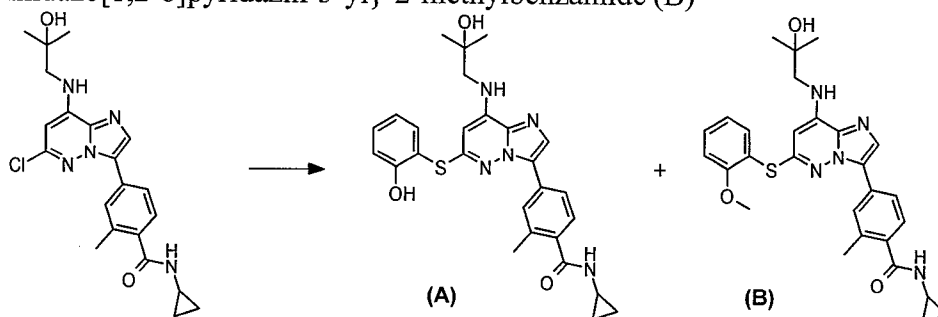
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.57 (2H), 0.68 (2H), 1.16 (6H), 1.81 (3H), 1.99 (3H), 2.84 (1H), 3.28 (2H), 3.89 (3H), 4.75 (1H), 6.40 (1H), 6.48 (1H), 6.58 (1H), 7.51 (1H), 7.53 (1H), 7.85 (1H), 8.32 (1H), 8.47 (1H) ppm.

مثال 73

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A) ١٠

و

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (B)



١٥

يتم تحويل ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام

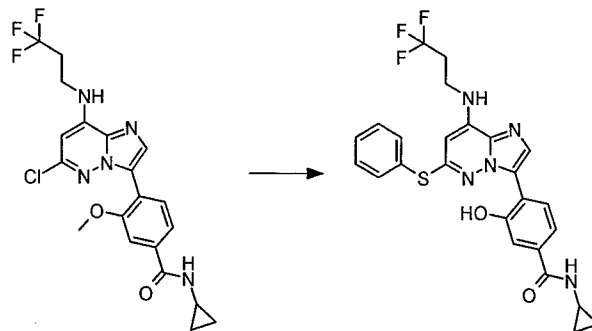
2-methoxybenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤٣,١ مجم (٣٥٪) من مركب العنوان A و ٥,٨ مجم (٤٪) من مركب العنوان B.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.20 (3H), 2.78 (1H), 3.19 (2H), 4.72 (1H), 6.14 (1H), 6.82-6.90 (2H), 6.97 (1H), 7.07 (1H), 7.33 (1H), 7.44 (1H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 7.91 (1H), 8.22 (1H), 9.96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.39 (6H), 2.35 (3H), 2.91 (1H), 3.23 (2H), 3.77 (3H), 4.62 (1H), 5.92 (1H), 5.97 (1H), 6.42 (1H), 6.99 (1H), 7.03 (1H), 7.13 (1H), 7.47 (1H), 7.56-7.64 (4H) ppm.

مثال 74

N-cyclopropyl-3-hydroxy-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

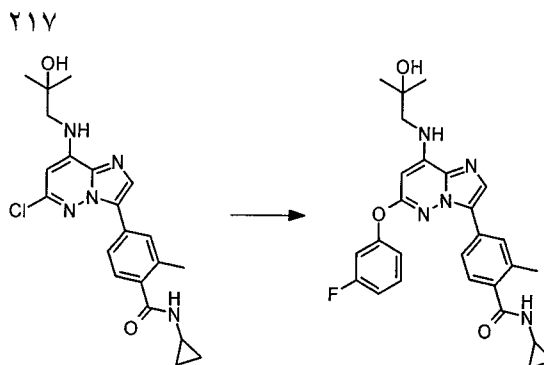


يتم تحويل ٢٩,٥ مجم (٦٧ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxy benzenethiol المحضر طبقا للمثال الوسيط 52a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٩ مجم (٥٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.88 (2H), 2.44 (2H), 2.92 (1H), 3.55 (2H), 5.81 (1H), 6.12 (1H), 6.22 (1H), 7.22 (1H), 7.33 (1H), 7.41-7.54 (4H), 7.58-7.66 (3H), 9.01 (1H) ppm.

مثال 75 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

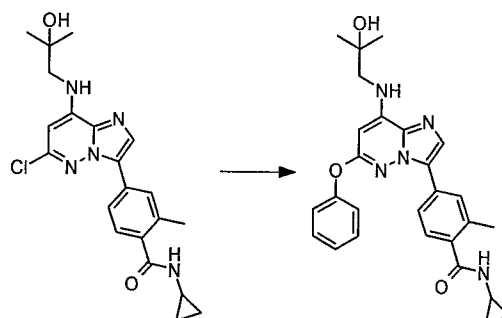


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٣,٩ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.16 (6H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.27 (2H), 4.74 (1H), 6.18 (1H), 7.02 (1H), 7.08-7.14 (2H), 7.16 (1H), 7.24 (1H), 7.47 (1H), 7.67 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 76

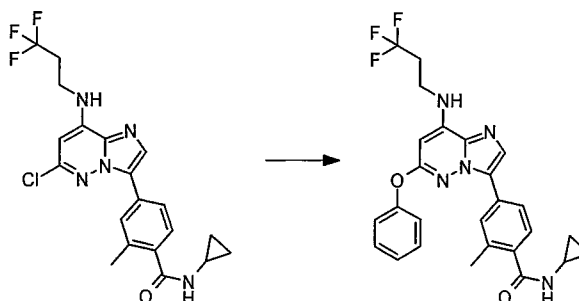
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl phenol باستخدام 51 مع مثال 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٥,١ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.59 (2H), 0.86 (2H), 1.38 (6H), 2.26 (3H), 2.86 (1H), 3.29 (2H), 3.74 (1H), 5.91 (1H), 6.02 (1H), 6.42 (1H), 7.19 (2H), 7.23 (2H), 7.41 (2H), 7.57 (1H), 7.66 (1H), 7.70 (1H) ppm.

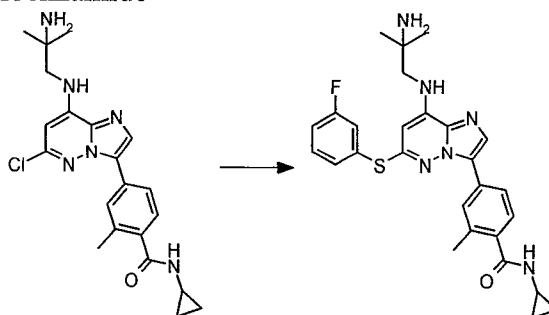
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-phenoxy-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo
[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



٥ يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئ جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro propyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام phenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥,٧ مجم (٩%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.60 (2H), 0.87 (2H), 2.29 (3H), 2.57 (2H), 2.88 (1H), 1.97 (2H), 5.84 (1H), 5.90 (1H), 5.97 (1H), 7.20-7.30 (4H), 7.44 (2H), 7.60 (1H), 7.73 (1H), 7.74 (1H) ppm.

4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

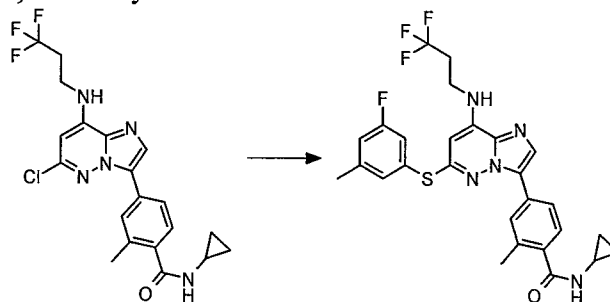


١٥ يتم تحويل ٢٥٠ مجم (٦٠٥ ميكرو جزئ جرامي) 4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl) amino] -6-chloroimidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 57a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٩,٨ مجم (٣%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.24 (6H), 1.80 (2H), 2.39 (3H), 2.91 (1H), 3.14 (2H), 5.91 (1H), 5.97 (1H), 6.34 (1H), 7.12 (1H), 7.22 (1H), 7.32-7.42 (3H), 7.62 (1H), 7.64 (1H), 7.69 (1H) ppm.

مثال 79

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

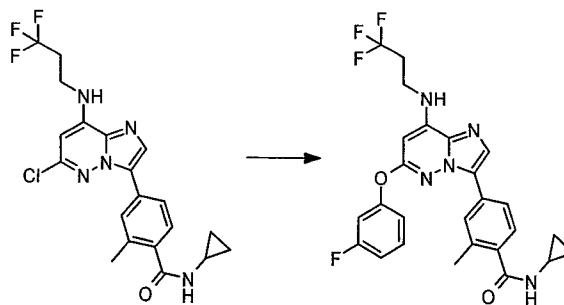


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylbenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦,٩ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 2.35 (3H), 2.39 (3H), 2.48 (2H), 2.89 (1H), 3.54 (2H), 5.89 (1H), 6.07 (1H), 6.46 (1H), 6.96 (1H), 7.17 (1H), 7.21 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 7.66 (1H), 7.68 (1H) ppm.

مثال 80 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl

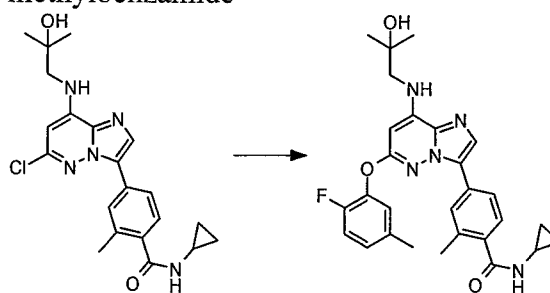
benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٩,١ مجم (١٥%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.87 (2H), 2.32 (3H), 2.57 (2H), 2.89 (1H), 3.67 (2H), 5.87 (1H), 5.89 (1H), 6.12 (1H), 6.94-7.08 (3H), 7.25 (1H), 7.39 (1H), 7.60 (1H), 7.72 (2H) ppm.

٥

مثال 81

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزىء جرامى) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-

١٠

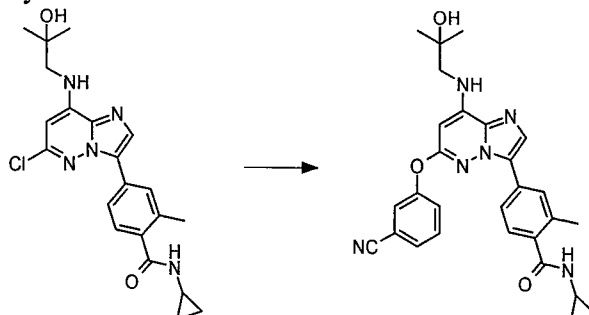
methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 2-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥,٢ مجم (٨%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.17 (6H), 2.09 (3H), 2.29 (3H), 2.76 (1H), 3.29 (2H), 4.75 (1H), 6.23 (1H), 7.02 (1H), 7.10-7.16 (2H), 7.23 (1H), 7.27 (1H), 7.62 (1H), 7.70 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm.

١٥

مثال 82

4-{6-(3-Cyanophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



٢٠

يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-hydroxybenzonitrile لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥,٨ مجم (٩٪) من مركب العنوان.

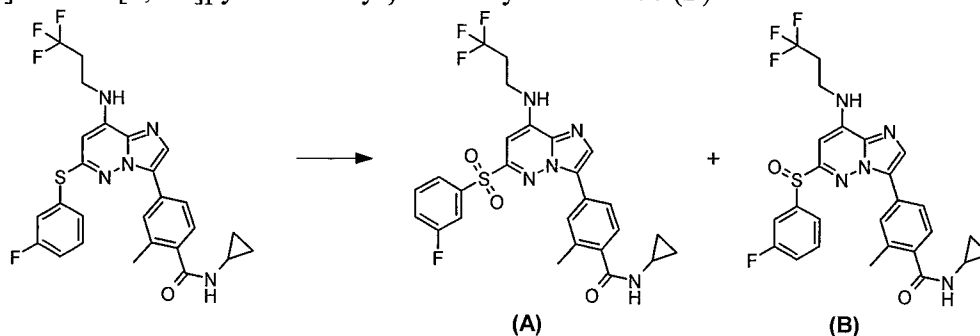
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 0.63$ (2H), 0.86 (2H), 1.42 (6H), 2.35 (3H), 2.90 (1H), 3.32 (2H), 5.88 (1H), 6.26 (1H), 6.66 (1H), 7.30 (1H), 7.46 (1H), 7.49 - 7.60 (4H), 7.65 (1H), 7.72 (1H) ppm.

مثال 83

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A)

و

(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfinyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (B)



إلى محلول من ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl) sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-

yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 209 في ١ مليلتر

dichloromethane يضاف ٠,٧١ مجم methyl(trioxo)rhenium، ١,٧٧ مجم

isonicotinonitrile و ٥٨ ميكرو لتر hydrogen peroxide مائي (٣٠٪). يقلب الخليط لمدة

يومين عند ٢٣° مئوية، يصب في محلول sodium thiosulfate ويستخلص مع

dichloromethane. يجفف الطور العضوي فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب

تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ١٤,٩ مجم (٥٣٪) من مركب

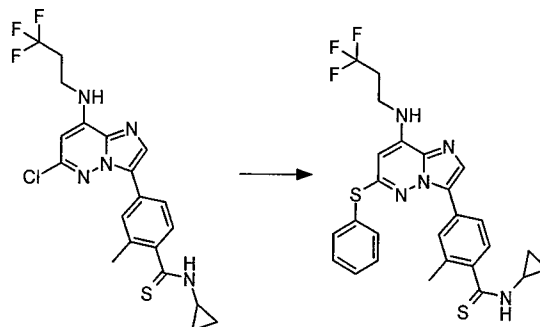
العنوان A و ٤,٥ مجم (٨٪) من مركب العنوان B.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) of A: $\delta = 0.65$ (2H), 0.90 (2H), 2.47 (3H), 2.59 (2H), 2.92 (1H), 3.75 (2H), 6.08 (1H), 6.76 (1H), 6.77 (1H), 7.33 (1H), 7.38 (1H), 7.53-7.65 (3H), 7.81 (1H), 7.82 (1H), 7.88 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of B: $\delta = 0.65$ (2H), 0.92 (2H), 2.55 (5H), 2.94 (1H), 3.73 (2H), 5.98 (1H), 6.37 (1H), 6.60 (1H), 7.17 (1H), 7.46 (1H), 7.50 (1H), 7.56 (1H), 7.60 (1H), 7.74-7.84 (3H) ppm.

مثال 84

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

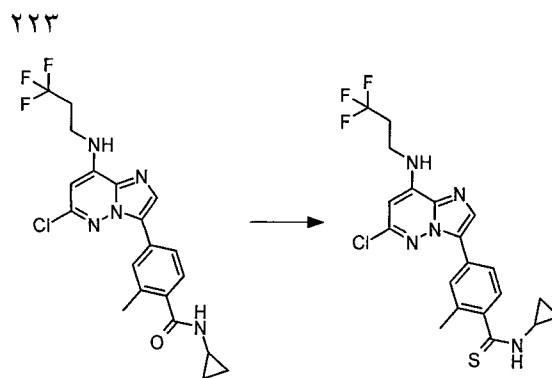


يتم تحويل ٥٩,١ مجم (١٣٠ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzenecarbothioamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 84a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧,١ مجم (٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.75$ (2H), 1.05 (2H), 2.30 (3H), 2.47 (2H), 3.41 (1H), 3.56 (2H), 5.87 (2H), 7.16 (1H), 7.27 (1H), 7.41-7.50 (3H), 7.57-7.71 (5H) ppm.

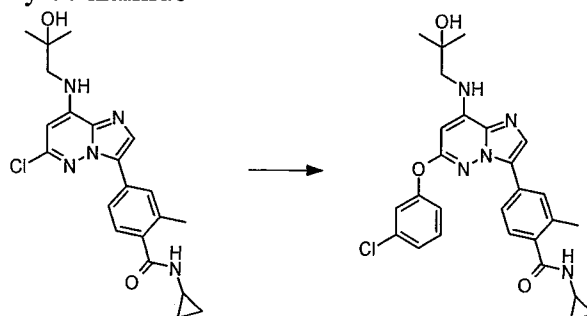
المثال الوسيط 84a

4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzenecarbothioamide



يسخن عند ١١٥° مئوية لمدة ٤ ساعات خليط يشتمل على ١٠٠ مجم (٢٢٨) ميكرو جزئيء
 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-
 جرامي) N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a، ٢٥،٤ مجم
 phosphorus pentasulfide و ٠،٤٧ مليلتر pyridine. يضاف ماء ومحلول ملحي ويستخلص
 الخليط عدة مرات مع ethyl acetate. تجفف الطبقات العضوية المتحدة فوق sodium sulfate.
 بعد الترشيح وإذابة المذيب تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٦٥،٧
 مجم (٦٣٪) من مركب العنوان.
 مثال 85

4-{6-(3-Chlorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]
 pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠

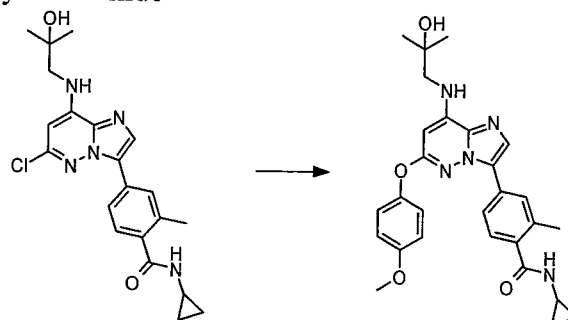


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١) ميكرو جزئيء جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-
 methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl
 benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام
 3-chlorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٩،٣ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.
 ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.16 (6H), 2.14 (3H), 2.77 (1H),
 3.29 (2H), 4.74 (1H), 6.18 (1H), 7.03 (1H), 7.17 (1H), 7.25 (1H), 7.33 (1H), 7.44
 (1H), 7.47 (1H), 7.67 (1H), 7.74 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 86

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4-methoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



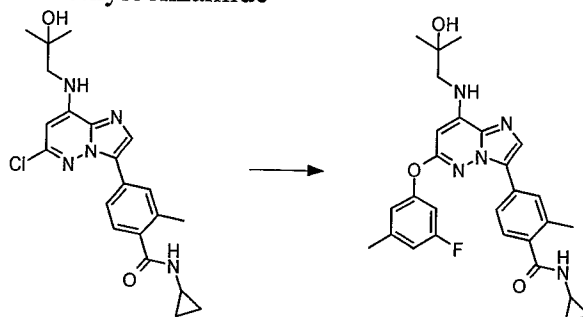
٥ يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 4-methoxyphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٢,٥ مجم (٣٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.16 (6H), 2.11 (3H), 2.77 (1H), 3.27 (2H), 3.75 (3H), 4.75 (1H), 6.13 (1H), 6.91 (1H), 6.98 (2H), 7.15 (1H), 7.18 (2H), 7.65 (1H), 7.77 (1H), 7.91 (1H), 8.21 (1H) ppm. ١٠

مثال 87

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



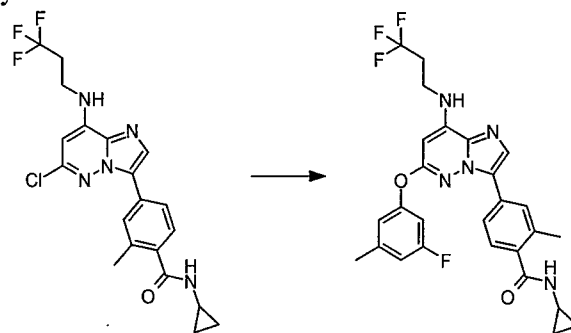
١٥ يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ مجم) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٢ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.15 (6H), 2.15 (3H), 2.31 (3H), 2.77 (1H), 3.27 (2H), 4.73 (1H), 6.16 (1H), 6.90-7.06 (4H), 7.17 (1H), 7.69 (1H), 7.78 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 88

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

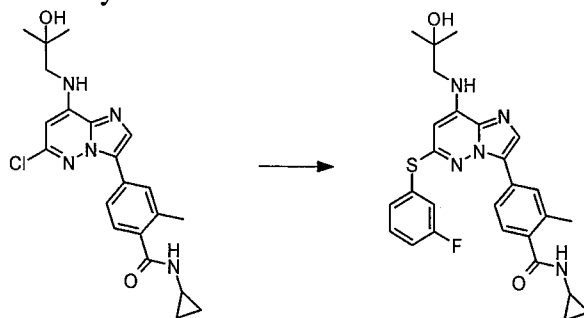


يتم تحويل ٥٠ مجم (١١٤ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧,٦ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 2.15 (3H), 2.32 (3H), 2.67 (2H), 2.77 (1H), 3.59 (2H), 6.11 (1H), 6.95 (2H), 7.03 (1H), 7.17 (1H), 7.65-7.75 (2H), 7.78 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 89 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

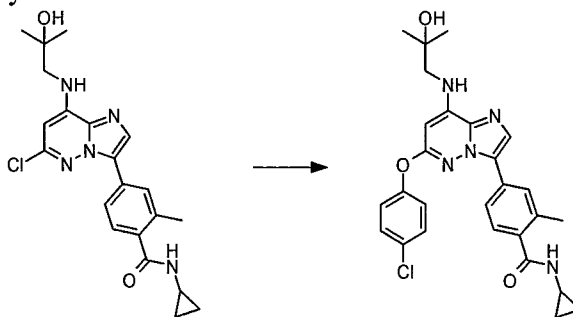


يتم تحويل ٣٠٠ مجم (٧٢٥ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالنتشابه مع مثال 51 باستخدام fluorobenzenethiol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٢٧,٩ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.20 (3H), 2.79 (1H), 3.23 (2H), 4.71 (1H), 6.29 (1H), 7.04 (1H), 7.12 (1H), 7.33 (1H), 7.43 (1H), 7.46-7.53 (2H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 90

4-{6-(4-Chlorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

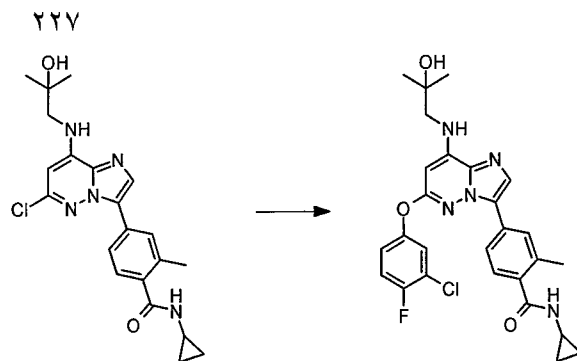


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالنتشابه مع مثال 51 باستخدام 4-chlorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٤,٥ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.47 (2H), 0.64 (2H), 1.16 (6H), 2.13 (3H), 2.77 (1H), 3.28 (2H), 4.74 (1H), 6.18 (1H), 7.00 (1H), 7.17 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (2H), 7.64 (1H), 7.73 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 91

4-{6-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

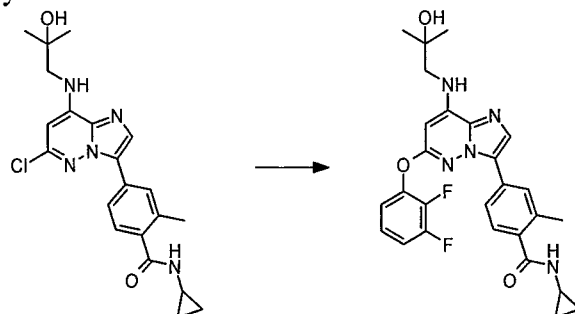


٥٠ مجم (١٢١ مجم) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-chloro-4-fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٦,٢ مجم (٢٤٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 1.16 (6H), 2.13 (3H), 2.77 (1H), 3.28 (2H), 4.74 (1H), 6.18 (1H), 7.02 (1H), 7.18 (1H), 7.32 (1H), 7.51 (1H), 7.66 (2H), 7.72 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 92

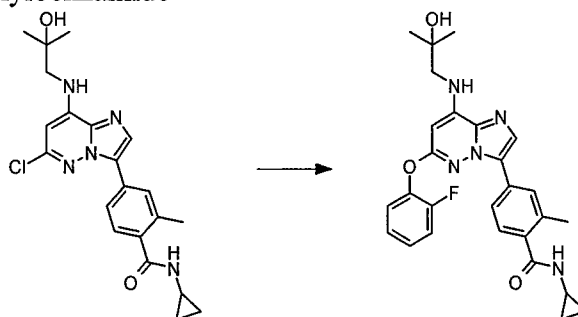
١٠ N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزيء جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥,٨ مجم (٩٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ + CD $_3$ OD): δ = 0.59 (2H), 0.85 (2H), 1.38 (6H), 2.24 (3H), 2.86 (1H), 3.31 (2H), 5.98 (1H), 6.16 (1H), 6.53 (1H), 7.02-7.14 (3H), 7.17 (1H), 7.47 (1H), 7.61 (2H), ppm.

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

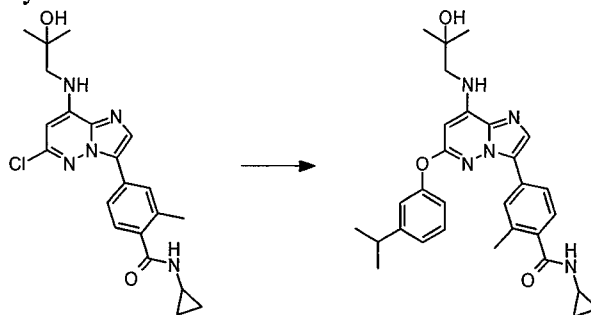


٥ يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl
benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام
fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤,٢ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.17 (6H), 2.08 (3H), 2.46 (2H),
2.76 (1H), 4.75 (1H), 6.25 (1H), 7.03 (1H), 7.11 (1H), 7.24-7.45 (4H), 7.59 (1H),
7.67 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm. ١٠

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-isopropylphenoxy)
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



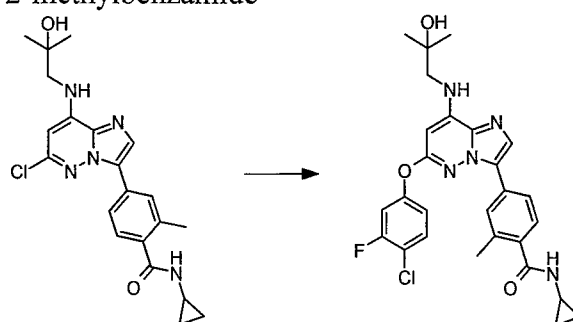
١٥ يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl
benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام
isopropylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٩ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 0.58$ (2H), 0.84 (2H), 1.22 (6H), 1.36 (6H), 2.24 (3H), 2.33 (1H), 2.85 (1H), 2.89 (1H), 3.27 (2H), 5.88 (1H), 6.15 (1H), 6.44 (1H), 7.02 (1H), 7.03 (1H), 7.10 (1H), 7.17 (1H), 7.31 (1H), 7.59 (1H), 7.64 (1H), 7.68 (1H) ppm.

مثال 95 °

4-{6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



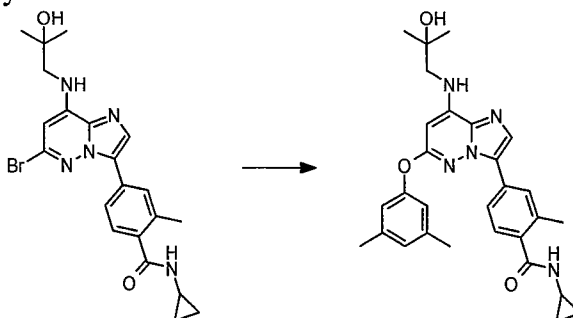
يتم تحويل ٥٠ مجم (١٢١ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 4-chloro-3-fluorophenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٤ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 0.60$ (2H), 0.86 (2H), 1.37 (6H), 2.31 (3H), 2.34 (1H), 2.87 (1H), 3.29 (2H), 5.89 (1H), 6.09 (1H), 6.57 (1H), 6.98 (1H), 7.09 (1H), 7.15 (1H), 7.42 (1H), 7.55 (1H), 7.67 (2H) ppm.

١٥

مثال 96

N-cyclopropyl-4-{6-(3,5-dimethylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

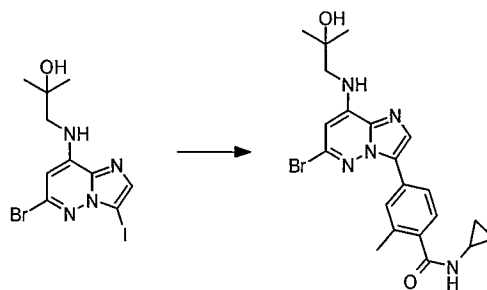


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٠٩ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3,5-dimethylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٤,٦ مجم (٢٧٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.87 (2H), 1.45 (6H), 2.28 (3H), 2.33 (6H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 3.83 (1H), 5.86 (1H), 5.92 (1H), 6.59 (1H), 6.83 (2H), 6.87 (1H), 7.21 (1H), 7.63 (1H), 7.65 (1H), 7.73 (1H) ppm.

المثال الوسيط 96a

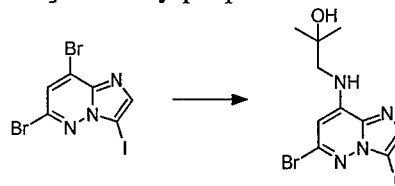
4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتم تحويل ٨٠٩ مجم (١,٩٧ ملي جزئي جرامي) 1-[(6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٦٥٩ (٧٣٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 96b

1-[(6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-2-methylpropan-2-ol

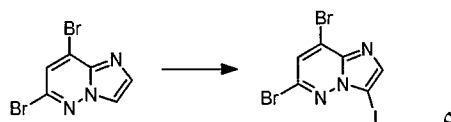


يتم تحويل ١ جم (٢,٤٨ ملي جزئي جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 96c بالتشابه مع المثال الوسيط 1b باستخدام

1-amino-2-methylpropan-2-ol لإعطاء بعد التفاعل والتقية ٩١٥ مجم (٩٠٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 96c

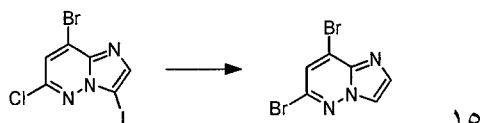
6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine



يسخن عند ٦٠° مئوية لمدة ثلاث ساعات خليط من ٣,٦٤ جم (١٠,٥ مللي جزئي جرامي) 6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 96d، ٢,٨ جم N-iodosuccinimide، ٧٢,٦ مليلتر N,N-dimethylformamide. يضاف ١,٤ جم N-iodosuccinimide ويستمر التسخين لمدة ٤ ساعات إضافية. يزال معظم المذيب، يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane. يغسل الطور العضوي مع ماء، محلول sodium thiosulfate ويجفف فوق sodium sulfate. بعد ترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣,٦٤ جم (٨٦٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 96d

6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazine

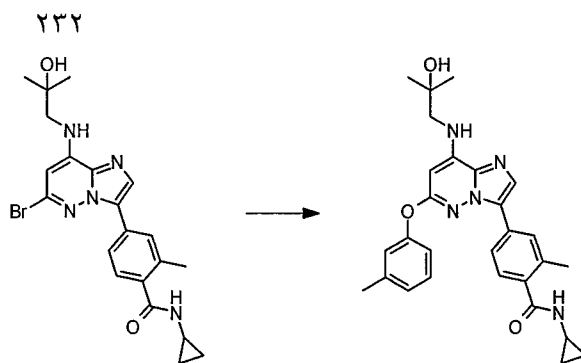


يقالب عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة تحت إشعاع ميكرويف خليط من ٥ جم (١٤ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c، ٣٠ مليلتر من محلول hydrogen bromide في acetic acid (٣٣٪). يصب الخليط في ماء ويستخلص مع dichloromethane. يغسل الطور العضوي مع sodium thiosulfate ومحلول sodium hydrogencarbonate ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣ جم (٧٨٪) من مركب العنوان.

مثال 97

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-methylphenoxy)}

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

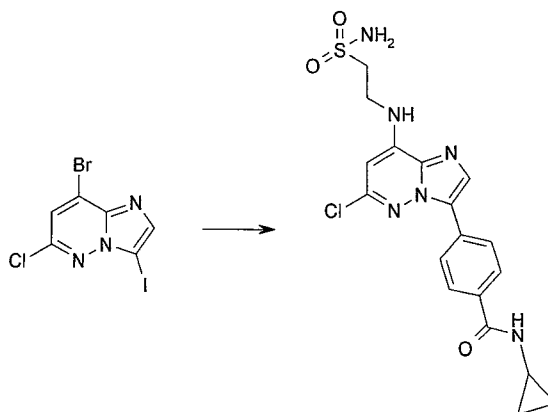


يتم تحويل ٥٠ مجم (١٠٩ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع مثال 51 باستخدام 3-methylphenol لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ١٧,١ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.87 (2H), 1.46 (6H), 2.26 (3H), 2.37 (3H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 5.87 (1H), 5.94 (1H), 6.61 (1H), 6.98-7.09 (3H), 7.19 (1H), 7.29 (1H), 7.59 (1H), 7.63 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 98

4-{6-Chloro-8-[(2-sulfamoyl)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide ١٠

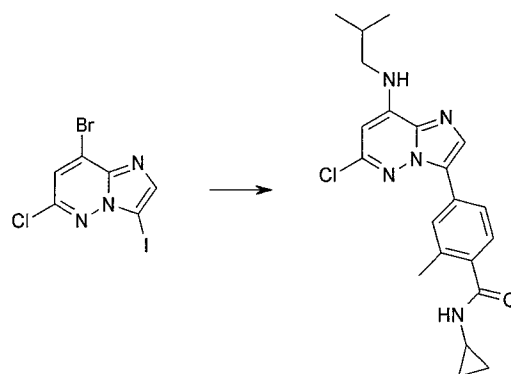


يتحد 8-Bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine (٠,٣ مللي جزئي جرامي) المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c، 2-aminoethanesulfonamide hydrochloride (١:١) (٠,٣ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) و DIPEA (٣ مكافئ، ١٥٧ ميكرو لتر) مع ٣ مليلتر NMP في قارورة محكمة الغلق عند ١٦٠° مئوية تحت إشعاع ميكروويف لمدة ٣٠ دقيقة. بعد التبريد، يضاف [4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid (١,٢ مكافئ، ٧٤ مجم)، Pd(dppf)Cl₂ (٠,٢ مكافئ، ٤٩ مجم) و potassium carbonate (٣ مكافئ، ٩٠٠ ميكرو لتر، ١٥

١ جزيئي جرامي في ماء) ويسخن الخليط عند ٨٠° مئوية طوال الليل. بعد التبريد، يرشح المحلول ويخضع إلى HPLC تحضيرى لإعطاء 4-{6-chloro-8-[(2-sulfamoyl) amino] imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide : (٣٥٪، ٤٥ مجم، ٣٥٪): UPLC-MS : RT = ٠,٩٢ دقيقة؛ m/z (ES+) 435.9 [MH+]؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٤٣٤,٩ .

المثال الوسطي 99

4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



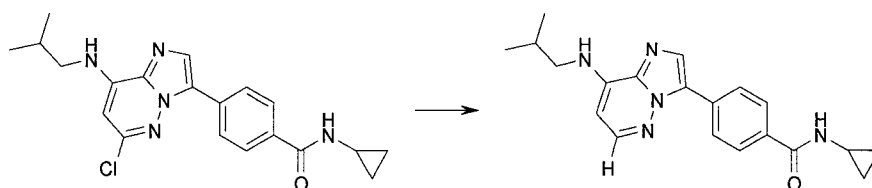
١٠ يتم تحويل ٦ جم (١٦,٧ مللي جزيء جرامي) 8-Bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine إلى المثال الوسطي 1c بالتشابه مع مثال 98 باستخدام 2-methylpropan-1-amine و (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide بعد التفاعل والتقية ١,٢٧ جم (١٩٪) من مركب العنوان.

١٥ UPLC-MS : RT = ١,٣٢ دقيقة؛ m/z (ES+) 398.9 [MH+]؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٣٩٧,٩ .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 0.90 (6H), 1.96 (1H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.12 (2H), 6.29 (1H), 7.36 (1H), 7.84 (1H), 7.91 (1H), 7.96 (1H), 7.99 (1H), 8.29 (1H) ppm.

٢٠ مثال 100

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

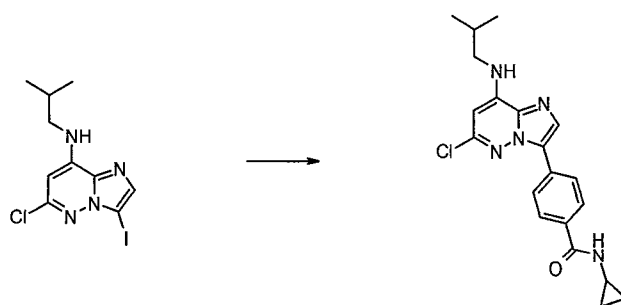


يذاب ١٠٠ مجم (٢٦٠ ميكرو جزئي جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 100a في ٥٠ مليلتر ethanol ويخضع إلى تدفق hydrogenation باستخدام H-Cube مع خرطوشة Pd/C ١٠٪ CATCART 30 عند ٣٠°مئوية، ضغط ١٠ بار وتدفق ٠,٨ مليلتر/ دقيقة. إن التنقية بواسطة RP-HPLC تنتج ٢١,١ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان. UPLC-MS: RT = ١,١٣ دقيقة؛ [MH⁺] 350.4 (ES⁺) m/z؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٣٤٩,٤.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.56 (2H), 0.67 (2H), 0.90 (6H), 1.96 (1H), 2.82 (1H), 3.11 (2H), 6.15 (1H), 7.54 (1H), 7.87 (2H), 8.04 (1H), 8.12 (1H), 8.21 (2H), 8.43 (1H) ppm.

المثال الوسطي 100a

4-{6-chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide



يتحد ١ ملي جزئي جرامي 6-chloro-3-iodo-N-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine (١٠ مليلتر، ٠,١ جزئي جرامي في NMP)، المحضر طبقا للمثال الوسطي 100b، ١,٥ ملي جزئي جرامي [4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid، ٠,٢ ملي جزئي جرامي Pd(dppf)Cl₂ و ٣ ملي جزئي جرامي potassium carbonate (٣ مليلتر، ١ جزئي جرامي في ماء، ٣ مكافئ) في قارورة محكمة الغلق ويسخن عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٨٠ دقيقة. بعد التبريد، يعالج الخليط مع ماء ويستخلص مع ethyl acetate، تجفف الطبقات العضوية المتحدة وتركز، تنقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود

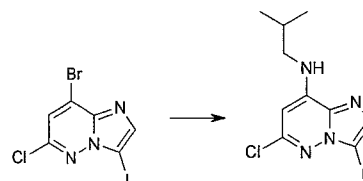
هلام silica وميضي (Ethyl acetate : Petroleum ether ٥:١) لإعطاء ١١٥ مجم (٣٠٪) من مركب العنوان.

UPLC-MS : RT = ١,٢٩ دقيقة؛ [MH⁺] 384.9 (ES⁺) m/z؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٣٨٣,٩.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.60 (2H), 0.72 (2H), 0.93 (6H), 2.0 (1H), 2.87 (1H), 3.34 (2H), 6.33 (1H), 7.92 (1H), 8.07 (2H), 8.16 (2H), 8.48 (1H) ppm.

المثال الوسطي 100b

6-chloro-3-iodo-N-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



١٠ إلى محلول من ٢٠٠ مجم (٠,٥٥٨ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-

N,N-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسطي 1c في ٤ مليلتر N,N-dimethylformamide يضاف ١٢٢ مجم 2-methylpropan-1-amine ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء ويستخلص الخليط مع dichloromethane وmethanol. يغسل الطور العضوي مع ماء ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ١٨٨ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان.

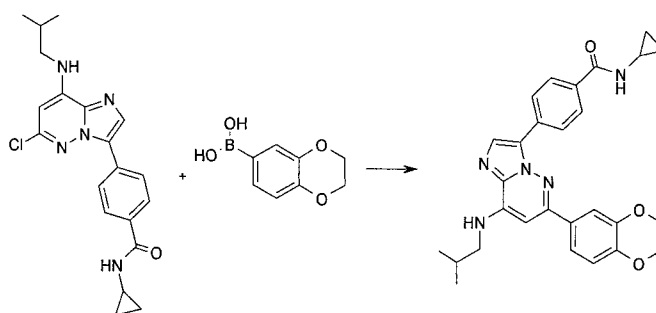
UPLC-MS : RT = ١,٣٦ دقيقة؛ [MH⁺] 351.6 (ES⁺) m/z؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٣٥٠,٦.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 1.04 (6H), 2.00 (1H), 3.13 (2H), 6.00 (1H), 7.27 (1H), 7.53 (1H) ppm.

٢٠

مثال 101

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-ethenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



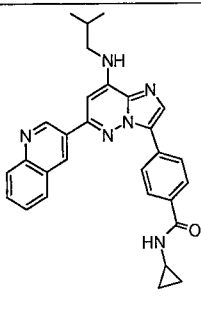
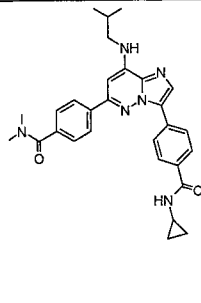
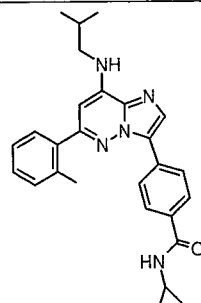
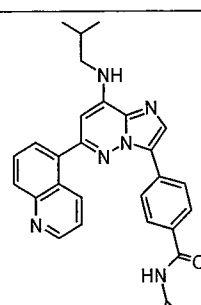
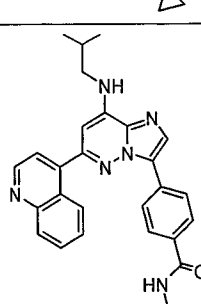
يتحد ٠,١ ملي جزئي جرامي 4-{6-chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}-N- cyclopropylbenzamide (١ ملليلتر، ٠,١ جزئي جرامي في NMP)، المحضر طبقا للمثال الوسيط 100a، ٠,٤ ملي جزئي جرامي 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic acid (٠,٨ ملليلتر، ٠,٥ جزئي جرامي في NMP، ٤ مكافئ)، ٠,٠٢ ملي جزئي جرامي Pd(dppf)Cl₂ (٠,٣ مكافئ، ٨٠٠ ميكرو لتر، ٠,٣٧٥ جزئي جرامي في NMP) و ٠,٣ ملي جزئي جرامي potassium carbonate (٠,٣ ملليلتر، ١ جزئي جرامي في ماء، ٣ مكافئ) في قارورة محكمة الغلق ويسخن عند ١٥٠° مئوية تحت إشعاع ميكروويف لمدة ٩٠ دقيقة. بعد التبريد، يرشح المحلول ويخضع لتحليل HPLC تحضيرياً لإعطاء ٤,٢ مجم (٨٪) من مركب العنوان. ١٠

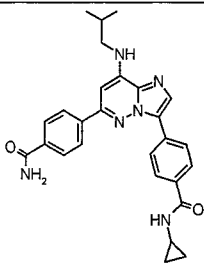
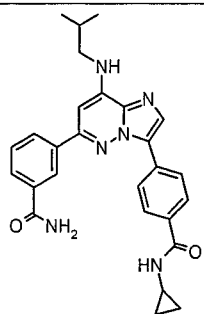
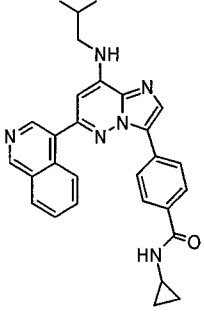
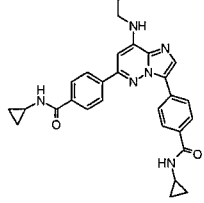
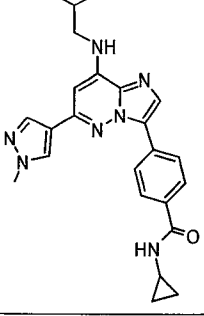
UPLC-MS: RT = ١,٣٤ دقيقة؛ [MH⁺] 484.6 (ES⁺) m/z؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٤٨٣,٦.

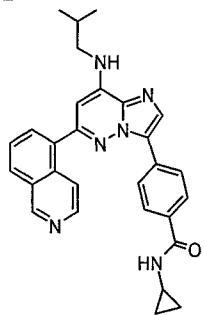
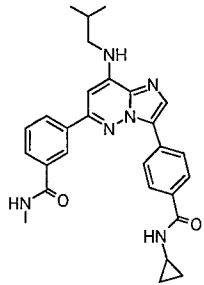
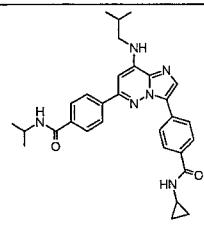
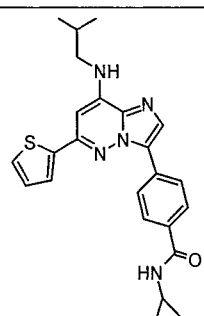
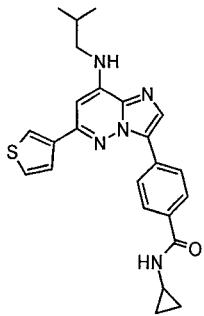
تحضر أمثلة المركبات التالية بالتشابه مع الإجراء الموصوف أعلاه باستخدام المادة الوسيطة الملائمة وكتلة بناء boronic acid ملائمة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT) بالدقائق] أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS الطريقة A ما لم يذكر بوضوح عكس ذلك:] ١٥

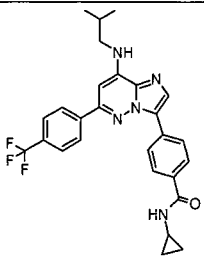
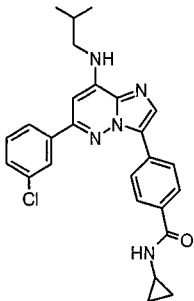
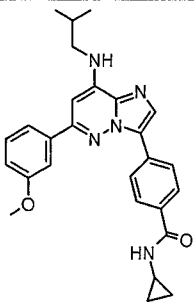
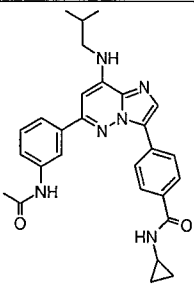
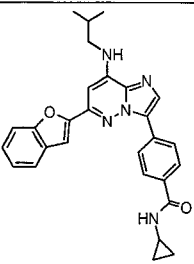
المثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
102		N-cyclopropyl-4-[(2-methylpropyl)amino]-6-(naphthalen-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylbenzamide	RT = ١,٤٧ الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٦,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٧٥,٦

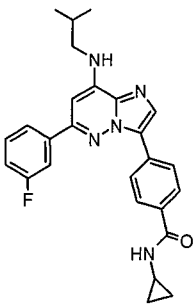
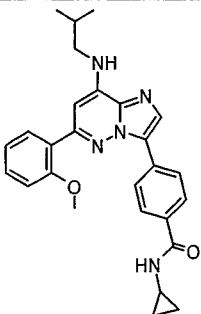
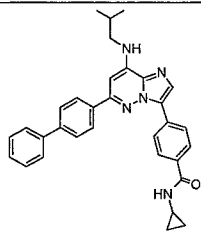
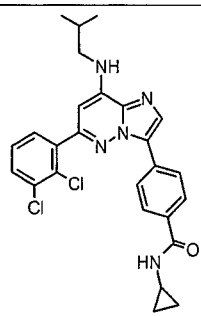
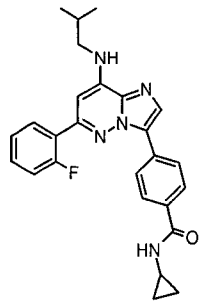
١,١٨ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٥٦,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		103
١,٣٩ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٤٤,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٤٣,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		104
١,٤٤ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٤٠,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٣٩,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(3-methylphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		105
١,٤٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٥٤,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥٣,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-dimethylphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		106
١,٢٢ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٨٣,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٨٢,٦	4-{6-[2-(Acetylamino)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		107

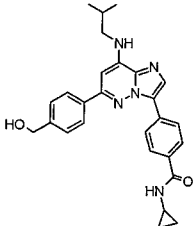
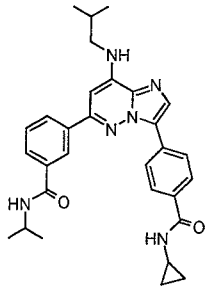
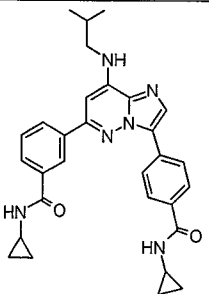
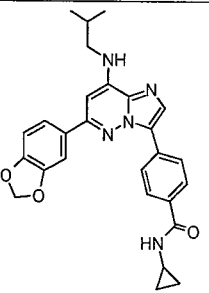
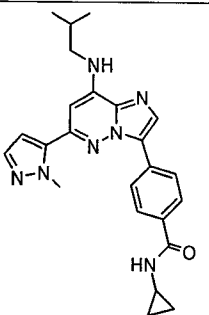
١,٣٢ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		108
١,١٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٩٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٩٦,٦	4-{3-[4-(Cyclopropyl carbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-N,N-dimethylbenzamide		109
١,٤١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٠,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٣٩,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(2-methylphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		110
١,١٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		111
١,٢٣ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		112

١,١٠ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٦٩,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٦٨,٦	4-{6-(4-Carbamoylphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		113
١,١١ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٦٩,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٦٨,٦	4-{6-(3-Carbamoylphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		114
١,٢١ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٧٧,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(isoquinolin-4-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		115
١,٢١ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٠٩,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥٠٨,٦	4,4'-{8-[(2-Methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazine-3,6-diyl}bis(N-cyclopropylbenzamide)		116
١,١٢ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٣٠,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٢٩,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		117

١,٠٩ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٧٧,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(isoquinolin-5-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		118
١,١٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٨٣,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٨٢,٦	3-{3-[4-(Cyclopropyl carbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-N-methylbenzamide		119
١,٢٥ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥١١,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥١٠,٦	4-{3-[4-(Cyclopropyl carbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-N-(propan-2-yl)benzamide		120
١,٣٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٣٢,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٣١,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(thiophen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		121
١,٣٥ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٣٢,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٣١,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(thiophen-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		122

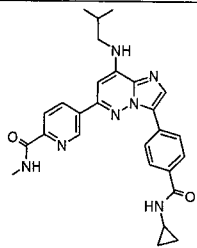
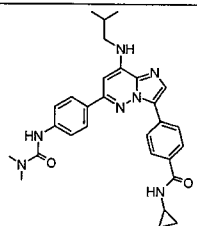
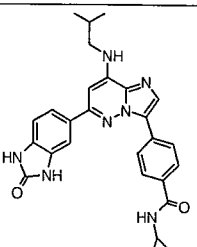
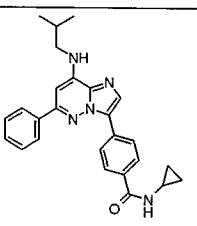
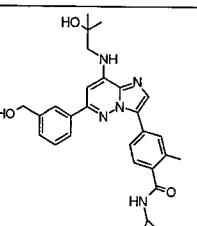
١,٤٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٩٤,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٩٣,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		123
١,٤٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٦١ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٦٠	4-{6-(3-Chlorophenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		124
١,٣٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٥٦,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٥٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(3-methoxyphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		125
١,١٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٨٣,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٨٢,٦	4-{6-[3-(Acetylamino)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		126
١,٤٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٦٦,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٦٥,٥	4-{6-(1-Benzofuran-2-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		127

١,٤٠ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٤٤,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٤٣,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		128
١,٣٤ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٥٦,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(2-methoxyphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		129
١,٥٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٠٢,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥٠١,٦	4-{6-(Biphenyl-4-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		130
١,٤٩ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٩٥,٤ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٩٤,٤	N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-dichlorophenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		131
١,٣٨ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٤٤,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٤٣,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		132

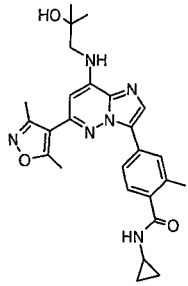
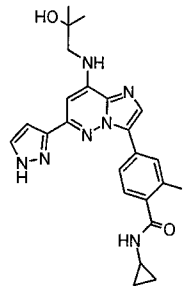
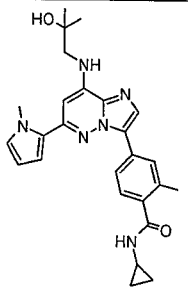
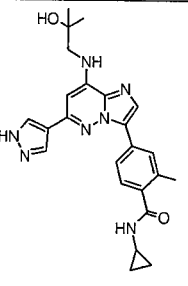
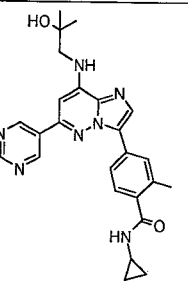
١,١٧ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٥٦,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		133
١,٢٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥١١,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥١٠,٦	3-{3-[4-(Cyclopropyl carbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-N-(propan-2-yl)benzamide		134
١,٢١ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٠٩,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥٠٨,٦	N-cyclopropyl-3-{3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}benzamide		135
١,٣٤ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٧٠,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٦٩,٥	4-{6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		136
١,١٩ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٣٠,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٢٩,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		137

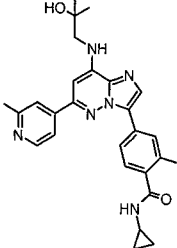
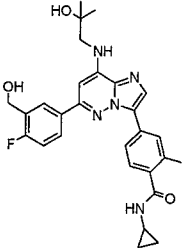
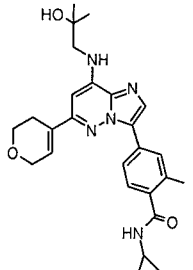
١,١١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٢٧,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٢٦,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		138
١,٣٥ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٢,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤١,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(2-hydroxyphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		139
١,٢١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٢,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤١,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(3-hydroxyphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		140
١,١٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٢,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤١,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(4-hydroxyphenyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		141
١,٢١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥٠٤,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٥٠٣,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		142

١,١٣ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٢٨,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٢٧,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		143
١,٢١ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٧٧,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٧٦,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-6-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		144
٠,٨٤ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٦٦,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٦٥,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		145
١,١٣ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٩٨,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٩٧,٦	N-cyclopropyl-4-{6-{4-[(methylcarbamoyl)amino]phenyl}-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		146
١,٢٣ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٥٢,٥ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥١,٥	4-{6-(5-Cyanopyridin-3-yl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		147
١,٢٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٠٨,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		148

الوزن الجزيئي المحسوب = ٥٠٧,٦			
١,١٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٨٤,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٨٣,٦	5-{3-[4-(Cyclopropyl carbamoyl)phenyl]-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-N-methylpyridine-2-carboxamide		149
١,١٨ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥١٢,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٥١١,٦	N-cyclopropyl-4-(6-{4-[(dimethylcarbamoyl)amino]phenyl}-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide		150
١,٠٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٨٢,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٨١,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		151
١,٣٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٢٦,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٢٥,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		152
١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٨٦,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٨٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		153

٠,٩٣ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٦٠,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٥٩,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		154
٠,٩٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٨٦,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٨٥,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		155
٠,٩١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٥٧,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٥٦,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		156
١,٠٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٦,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤٥,٥	N-cyclopropyl-4-{6-(furan-3-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		157
١,٢٠ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥٠١,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٥٠٠,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(6-ethoxypyridin-3-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		158

١,٠٦ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٥,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٧٤,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		159
٠,٩٠ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٦,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤٥,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		160
١,١٢ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٥٩,٦ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٥٨,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		161
٠,٨٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٦,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٤٥,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		162
٠,٩٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٥٨,٥ الوزن الجزيئي المحسوب = ٤٥٧,٥	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)am ino]-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		163

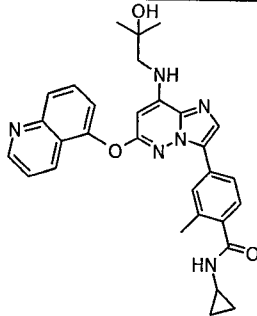
٠,٨٠ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٧١,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٧٠,٦	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]-6-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		164
١,٠٤ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٠٤,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥٠٣,٦	N-cyclopropyl-4-{6-[4-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl benzamide		165
١,٠٦ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٤٦٢,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٤٦١,٦	N-cyclopropyl-4-{6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2-methyl benzamide		166

تحتضر أمثلة المركبات التالية بالتشابه مع الإجراء الموصوف لمثال 51 باستخدام alcohol

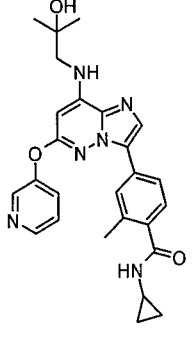
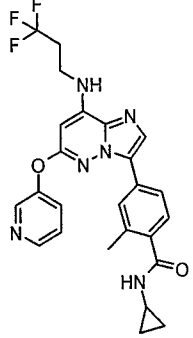
الملائم أو كتلة بناء thiol ملائمة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء

(RT بالدقائق) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS الطريقة A ما لم يذكر

بوضوح عكس ذلك]:

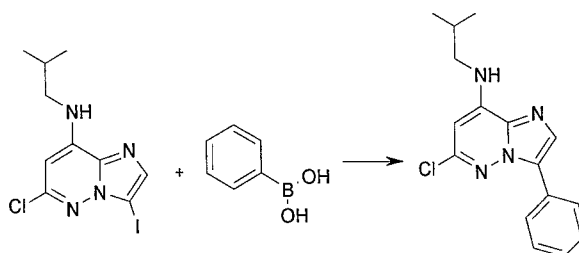
المثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
167		N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-5-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide	١,٠٣ = RT = الوزن الجزيئي الموجود ٥٢٣,٦ = الوزن الجزيئي المحسوب ٥٢٢,٦

٠,٩٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥٢٣,٦ الوزن الجزيئي المحسوب ٥٢٢,٦ =	N-cyclopropyl-4-[8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-6-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		168
١,١٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥٤٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب ٥٤٦,٦ =	N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(quinolin-6-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide		169
١,٢٠ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥٤٧,٦ الوزن الجزيئي المحسوب ٥٤٦,٦ =	N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(quinolin-5-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide		170
١,٥١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٥١٨,٦ الوزن الجزيئي المحسوب ٥١٧,٦ =	4-[6-(cyclohexylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		171
١,٣٦ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٩٤,٧ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٩٣,٧ =	4-[6-(cyclohexylsulfanyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		172

٠,٩٦ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٧٣,٦ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٧٢,٦ =	N-cyclopropyl-4-[8-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		173
١,١٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٩٧,٥ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٩٦,٥ =	N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(pyridin-3-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		174

مثال 175

3-[4-(2-Cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-ethenyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

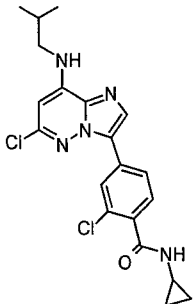
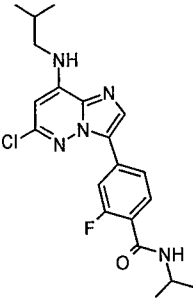
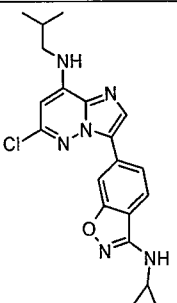
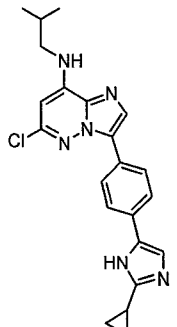


٥ يتم تحويل ٥٢ مجم (١٥٠ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيط 100b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام phenylboronic acid لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٧,٤ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

١٠ UPLC-MS: RT = ١,٥ دقيقة؛ [MH⁺] 301.8 (ES⁺)؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٣٠٠,٨.

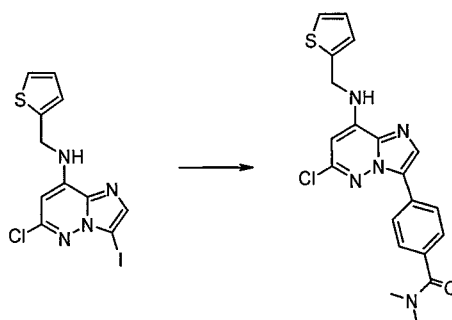
تحضر أمثلة المركبات التالية بالتشابه مع الإجراء الموصوف أعلاه باستخدام كتلة بناء boronic acid ملائمة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT بالدقائق) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS الطريقة A ما لم يذكر بوضوح عكس ذلك]:

المثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
176		4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide	١,١٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٤٤,٨ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٤٣,٨ =
177		4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide	١,٢٩ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٨٤,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٨٣,٩ =
178		4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-methylbenzamide	١,٢٢ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٥٨,٨ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٥٧,٨ =
179		4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-(propan-2-yl)benzamide	١,٣٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٨٦,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٨٥,٩ =
180		2-Chloro-4-{6-chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-methylbenzamide	١,٢٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٩٣,٣ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٩٢,٣ =

١,٣٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤١٩,٣ الوزن الجزيئي المحسوب ٤١٨,٣ =	2-Chloro-4-{6-chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide		181
١,٤٢ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٠٤,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٠٣,٩ =	4-{6-Chloro-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-fluoro-N-(propan-2-yl)benzamide		182
١,٤٠ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٩٧,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٩٦,٩ =	6-Chloro-3-[3-(cyclopropylamino)-1,2-benzoxazol-6-yl]-N-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine		183
٠,٩٥ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٠٧,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٠٦,٩ =	6-Chloro-3-[4-(2-cyclopropyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine		184

مثال 185

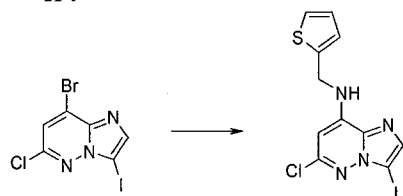
4-{6-Chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,N-dimethylbenzamide



يتم تحويل ١١٧ مجم (٣٠٠ ميكرو جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-(thiophen-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine بالمثال الوسيط 185a بالتشابه مع المثال الوسيط 100a باستخدام [4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]boronic acid لإعطاء ٥ بعد التفاعل والتنقية ١٥ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

UPLC-MS: RT = ١,٢٥ دقيقة؛ [MH⁺] 412.9 (ES⁺)؛ الوزن الجزيئي المطلوب = ٤١١,٩. المثال الوسيط 185a

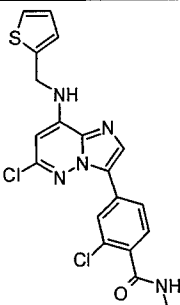
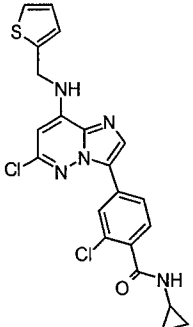
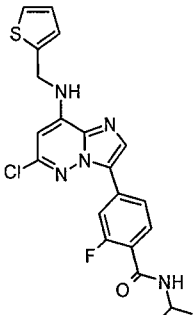
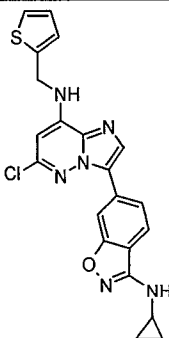
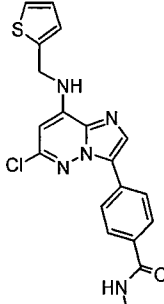
6-chloro-3-iodo-N-(thiophen-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

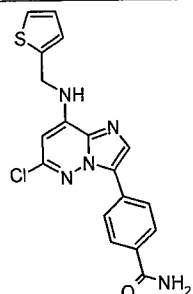


يُحضّر 6-chloro-3-iodo-N-(thiophen-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine بالتشابه مع مثال 100b باستخدام 1-(thiophen-2-yl)methanamine المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٨٠٪ من مركب العنوان.

١٥ تحضر أمثلة المركبات التالية بالتشابه مع الإجراء الموصوف لمثال 185 باستخدام أو كتل بناء boronic acid ملائمة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT بالدقائق) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS الطريقة A ما لم يذكر بوضوح عكس ذلك]:

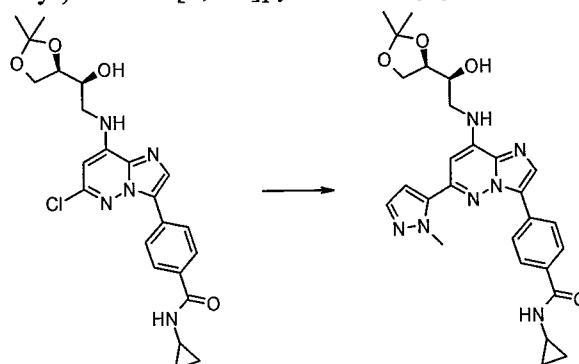
المثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية

١,٢٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٣٣,٣ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٣٢,٣ =	2-Chloro-4-{6-chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-methylbenzamide		186
١,٣١ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٥٩,٤ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٥٨,٤ =	2-Chloro-4-{6-chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl benzamide		187
١,٤٠ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٤٤,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٤٣,٩ =	4-{6-Chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-fluoro-N-(propan-2-yl)benzamide		188
١,٣٧ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٤٣٧,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٤٣٦,٩ =	6-Chloro-3-[3-(cyclopropylamino)-1,2-benzoxazol-6-yl]-N-(thiophen-2-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine		189
١,٤٥ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٩٨,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٩٧,٩ =	4-{6-Chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-methylbenzamide		190

١,١٤ = RT الوزن الجزيئي الموجود = ٣٨٤,٩ الوزن الجزيئي المحسوب ٣٨٣,٩ =	4-{6-Chloro-8-[(thiophen-2-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		191

مثال 192

N-cyclopropyl-4-[8-((2S)-2-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxyethyl}amino)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide



إلى خليط من ٥٢ مجم (٩٤ ميكرو جزيء جرامي) 4-[6-chloro-8-((2S)-2-[(4R)-2,2-

dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxyethyl}amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-1-methyl-1H- ٣٣ مجم N-cyclopropylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 192a،

٦,٥ مجم tetrakis(triphenylphosphin)palladium في ١ pyrazol-5-yl) boronic acid مليلتر ethanol و ١ مليلتر toluene يضاف ٠,٢٦ مليلتر محلول sodiumbicarbonate مائي

١٠٪ ويقرب الخليط عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين تحت إشعاع ميكروويف. يرشح الخليط بعد

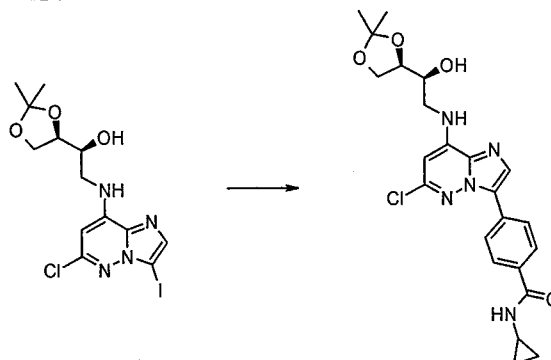
ذلك، يزال المذيب وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣٦ مجم من مركبات العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.49-0.68 (4H), 1.24 (3H), 1.32 (3H), 2.62 (1H), 3.31 – 3.95 (3H), 3.60 – 4.05 (3H), 4.12 (3H), 6.54 (1H), 6.85 (1H), 7.31 (1H) 7.90 (2H),

8.07 (1H), 8.18 (2H), 8.45 (1H), ppm. ١٥

المثال الوسيط 192a

4-[6-chloro-8-({(2S)-2-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxyethyl}
amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropylbenzamide



يتم تحويل ٣٠٠ مجم (٦٨٤ ميكرو جزئي جرامي) (1S)-2-[(6-chloro-3-iodoimidazo

[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-1-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl] ethanol ٥

المحضر طبقا للمثال الوسيط 192b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام

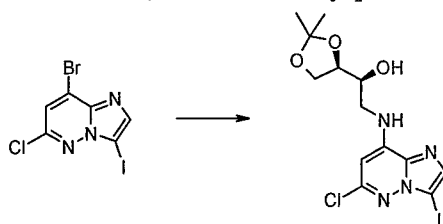
(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid بعد التفاعل والتنقية ١٧ مجم (٥٪)

من مركب العنوان.

المثال الوسيط 192b

(1S)-2-[(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-1-[(4R)-2,2-dimethyl- ١٠

1,3-dioxolan-4-yl]ethanol



يتم تحويل ٧٠٠ مجم (١,٩٥ مللي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-

iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c بالتشابه مع المثال

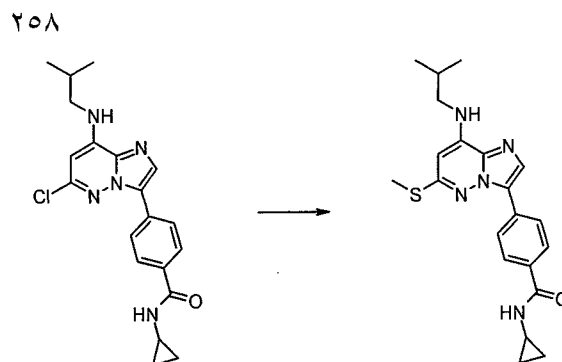
الوسيط 1b باستخدام (1S)-2-amino-1-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanol ١٥

لإعطاء بعد التفاعل والتنقية ٥١٢ مجم (٦٠٪) من مركب العنوان.

مثال 193

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]

pyridazin-3-yl}benzamide



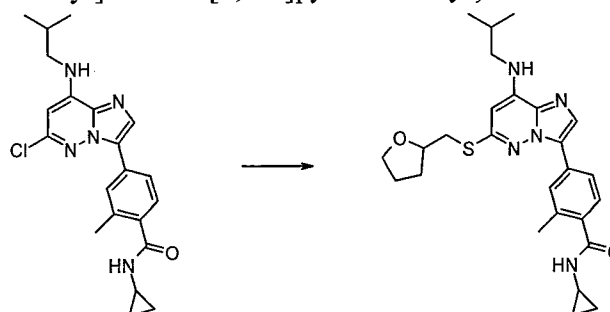
يسخن محلول من ٤٥٠ مجم (١١٧٢ ميكروجزيء جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 100a، و ٣٣٠ مجم (٤٦٩٠ ميكروجزيء جرامي) sodiummethylsulfide في ٨ مليلتر dimethylsulfoxide لمدة ٦٠ دقيقة عند ٧٠° مئوية في الميكروويف. بعدئذ يصب الخليط على ماء وتجمع المادة المترسبة وتجفف تحت شفط لإنتاج ٤٦٠ مجم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52-0.71 (4H), 0.88 (6H), 1.94 (1H), 2.56 (3H), 2.84 (1H), 3.08 (2H), 6.08 (1H), 7.49 (1H), 7.88 (2H), 7.97 (1H), 8.22 (2H), 8.43 (1H)

ppm. ١٠

مثال 194

(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



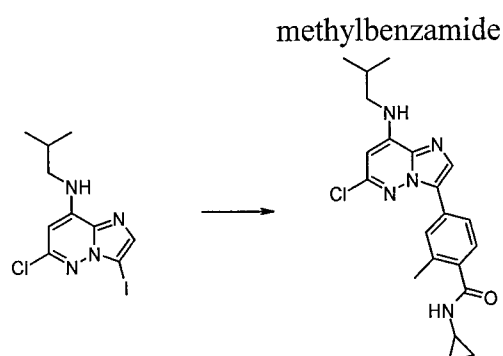
١٥ يعالج محلول من ٤٥ مجم (٣٧٧ ميكروجزيء جرامي) من (RS)-tetrahydrofuran-2-ylmethanethiol في ١ مليلتر dimethylsulfoxide مع ١٤ مجم (٣٥٠ ميكروجزيء جرامي) من sodium hydride ويقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعدئذ يضاف ١٠٠ مجم (٢٥١ ميكروجزيء جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي

194a، ويسخن الخليط لمدة ساعتين عند ٧٠° مئوية. بعدئذ ينقى الخليط بتحليل كروماتوجرافي طور معكوس لإنتاج ١٢ مجم من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.68 (4H), 0.88 (6H), 1.63-1.99 (4H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.08 (2H), 3.22-3.36 (2H), 3.62 (1H), 3.76 (1H), 4.12 (1H), 6.04 (1H), 7.32 (1H), 7.50 (1H), 7.90 (1H), 7.93 (1H), 8.04 (1H), 8.29 (1H) ppm.

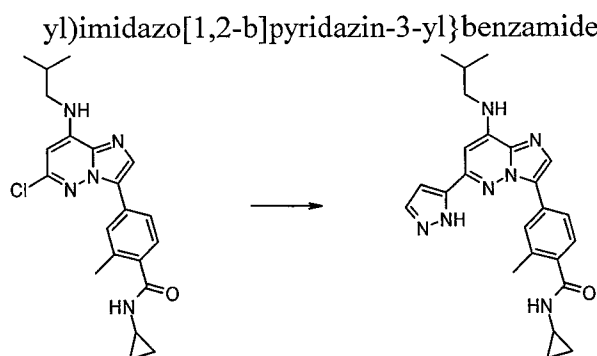
المثال الوسطي 194a

-4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2



١٠ يتحول ٣,٥٤ جم (١٠,١ مللي جزئي جرامي) 6-Chloro-3-iodo-N-isobutylimidazo [1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسطي 3b بالتشابه مع المثال الوسطي 1a باستخدام [4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٧٩ جم (٤٥%) من مركب العنوان. مثال 195

١٥ N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(1H-pyrazol-5-

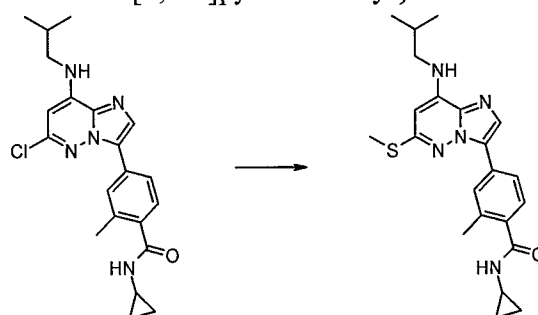


إلى خليط من ١٢٥ مجم (٣١٤ ميكروجزيء جرامي) 4-[6-chloro-8-(isobutylamino) imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا

للمثال 194a، ١١١ مجم (٩٤٢ ميكروجزيء جرامي) 1H-pyrazol-5-yl boronic acid، ٤٤ مجم tetrakis(triphenylphosphin)palladium في ٢ مليلتر ethanol و ٢ مليلتر toluene يضاف ٠,٦٣ مليلتر من محلول sodiumb carbonate ١٠٪ مائي ويقلب الخليط عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين تحت إشعاع ميكروويف. بعدئذ ينقى الخليط ويركز وينقى بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٤١ مجم من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.69 (4H), 0.91 (6H), 2.02 (1H), 2.39 (3H), 2.82 (1H), 3.17 (2H), 6.72 (1H), 6.78 (1H), 7.39 (1H), 7.85 (1H), 8.00 (1H), 8.10 – 8.17 (2H), 8.29 (1H), ppm.
مثال 196

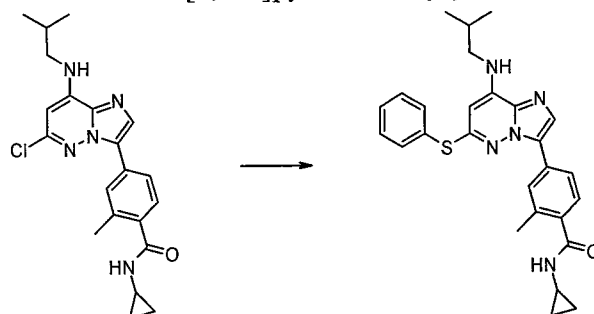
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٠



يسخن لمدة ٣٠ دقيقة عند ٧٠° مئوية في ميكروويف محلول من ٥٠ مجم (١٢٦ ميكروجزيء جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال 194a، و ٣٥ مجم (٥٠٣ ميكروجزيء جرامي) sodiummethylsulfide في ١ مليلتر dimethylsulfoxide. بعدئذ يصب الخليط على ماء وتجمع المادة المترسبة وتجفف تحت شفت لإنتاج ٢٦ مجم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47-0.68 (4H), 0.88 (6H), 1.94 (1H), 2.35 (3H), 2.55 (3H) 2.80 (1H), 3.08 (2H), 6.06 (1H), 7.32 (1H), 7.47 (1H), 7.90 (1H), 7.98 (1H), 8.05 (1H), 8.29 (1H), ppm.
مثال 197

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo
[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

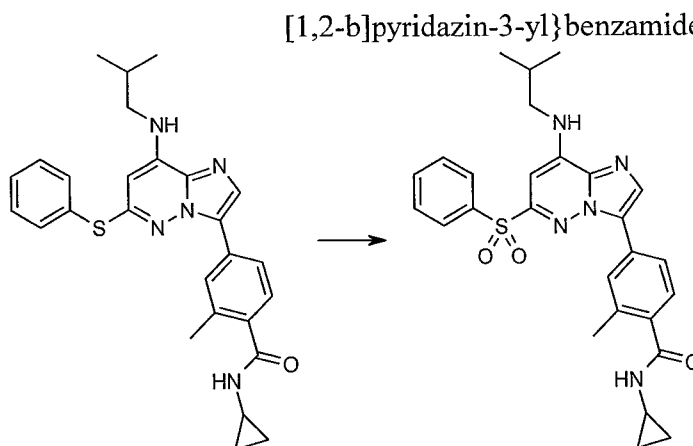


يعالج محلول من ١٨٠ مجم (١٦٣٤ ميكروجزيء جرامي) من thiophenol في ١٠ مليلتر
من dimethylsulfoxide مع ٦٤ مجم (١٦٠٨ ميكروجزيء جرامي) من sodium hydride
ويقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعدئذ يضاف ١٠٠ مجم (٢٥١ ميكروجزيء
جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
الخليط لمدة ١,٥ ساعة عند ١٤٠° مئوية. بعدئذ يصب الخليط على ماء متلج وتجمع المادة
المترسبة وتنقى لاحقا بتحليل كروماتوجرافي طور طبيعي لإنتاج ١١٢ مجم من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ= 0.48-0.69 (4H), 0.84 (6H), 1.87 (1H), 2.21 (3H), 2.79
(1H), 3.03 (2H), 5.99 (1H), 7.10 (1H), 7.49 (3H), 7.61-7.71 (5H), 7.92 (1 H), 8.24
(1H), ppm.

مثال 198

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٥

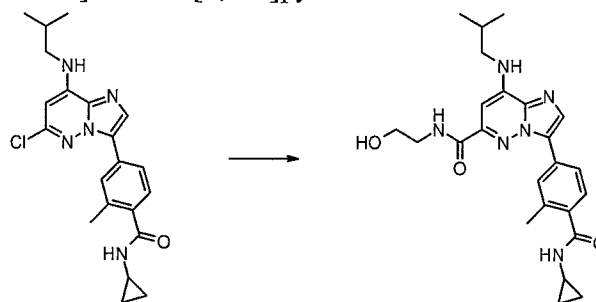


إلى محلول من ١٠٥ مجم (٢٢٣ ميكروجزيء جرامي) من N-cyclopropyl-2-methyl-4-

{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide المحضر طبقا للمثال 197، في ١٥ ملليلتر DMF يضاف ٦٨٤ مجم (١١١٣ ميكروجزيء جرامي) OXONE (potassium peroxymonosulfate) على دفعات صغيرة. يقلب الخليط طوال الليل، ثم يبرد إلى صفر مئوية ويصب على ٢٠٠ ملليلتر من ماء بارد. تجمع المادة المترسبة وتتقى بتحليل كروماتوجرافي طور طبيعي لإنتاج ٩٧ مجم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50-0.69 (4H), 0.91 (6H), 1.99 (1H), 2.30 (3H), 2.56 (1H), 3.41 (2H), 4.31 (1H), 6.71 (1H), 7.28 (1H), 7.66-7.81 (5H), 8.03 (2 H), 8.12 (1H), 8.31 (1H), 8.43 (1H) ppm. مثال 199

3-[4-(Cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-8-[(2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazine-6-carboxamide

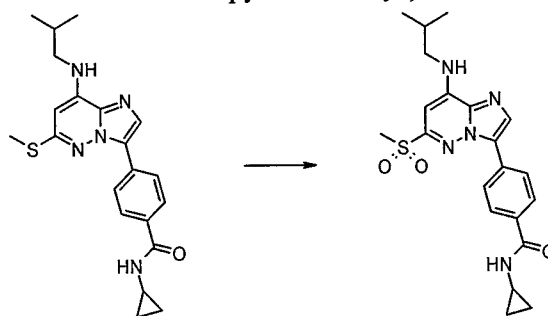


يسخن في الميكروويف لمدة ساعتين عند ١٤٠ مئوية محلول من ١٠٠ مجم (٢٥١ ميكروجزيء جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 194a، ٤٦ مجم (٧٥٤ ميكروجزيء جرامي) aminoethanol، ٦٦ مجم (٢٥١ ميكروجزيء جرامي) molybdonhexacarbonyl، ٨٠ مجم (٧٥٤ ميكروجزيء جرامي) sodiumbicarbonate، ٥، ٦ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) palladium(II) acetate و ٧، ٣ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) tri-tert-butylphosphine tetrafluoroborate في ٣ ملليلتر dioxane. بعدئذ يعرض الخليط مباشرة لتحليل كروماتوجرافي طور معكوس لإنتاج ١٣ مجم من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48-0.69 (4H), 0.91 (6H), 1.99 (1H), 2.38 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 3.38 (3H), 3.53 (2H), 5.99 (1H), 6.61 (1H), 7.36 (1H), 7.84 (1H), 8.00-8.09 (3H), 8.16 (1 H), 8.29 (1H), ppm.
مثال 200

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]

pyridazin-3-yl}benzamide

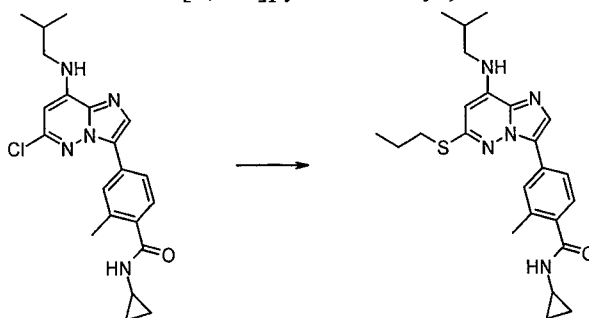


إلى محلول من ٤١٠ مجم (١٠٣٧ ميكروجزيء جرامي) من N-cyclopropyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide المحضر طبقاً للمثال 193، يضاف ١٥ مليلتر من DMF و ١٩١٢ مجم (٣١١٠ ميكروجزيء جرامي) OXONE (potassium peroxymonosulfate) على دفعات صغيرة. يقلب الخليط طوال الليل، ثم يبرد إلى صفر° مئوية ويصب على ٢٠٠ مليلتر ماء بارد. تجمع المادة المترسبة وتجفف تحت شفط لإنتاج ٢٩١ مجم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.53-0.71 (4H), 0.91 (6H), 2.00 (1H), 2.84 (1H), 3.20 (2H), 3.38 (3H), 6.58 (1H), 7.92 (2H), 8.19-8.23 (3H), 8.37 (1 H), 8.46 (1H), ppm.
مثال 201

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(propylsulfonyl)imidazo

[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

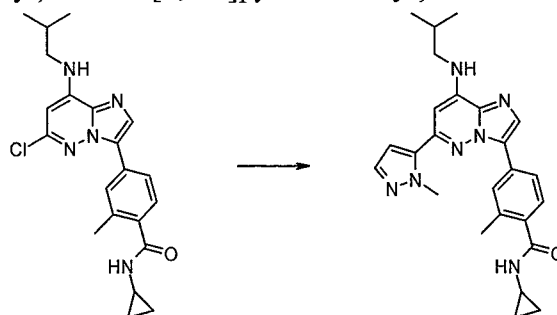


يسخن لمدة ٦٠ دقيقة عند ٧٠°مئوية في الميكروويف محلول من ١٠٠ مجم (٢٥١) ميكروجزيء جرامي) من 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال 194a، و ٤٩ مجم (٥٠٣) ميكروجزيء جرامي) sodium propane-1-thiolate في ١ ملليلتر dimethylsulfoxide. بعدئذ ينقى الخليط بتحليل كروماتوجرافي طور معكوس لإنتاج ١٨,٥ مجم من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49-0.66 (4H), 0.88 (6H), 1.00 (3H), 1.74 (2H), 1.94 (1H), 2.36 (3H), 2.79 (1H), 3.05-3.15 (4H), 6.02 (1H), 7.33 (1H), 7.47 (1H), 7.90 (1H), 7.96 (1H), 8.03 (1H), 8.29 (1H) ppm.

مثال 202

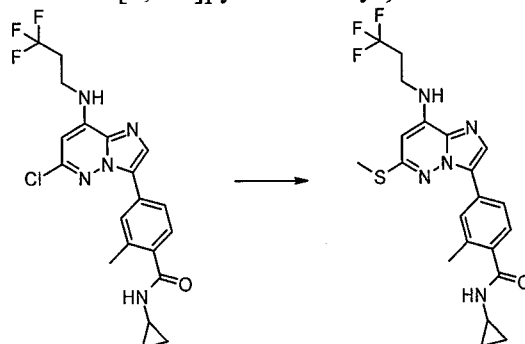
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٠



إلى خليط من ١٠٠ مجم (٢٥١) ميكروجزيء جرامي) 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال 194a، ٩٥ مجم (٧٥٠) ميكروجزيء جرامي) 1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) boronic acid، ٣٥ مجم tetrakis(triphenylphosphin)palladium في ٢ ملليلتر ethanol و ٢ ملليلتر toluene يضاف ٠,٥ ملليلتر من محلول sodiumbicarbonate ١٠٪ مائي ويقرب الخليط عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين تحت إشعاع ميكرويف. بعدئذ يضاف ماء وتغسل الطبقة العضوية مع ماء ومحلول ملحي، تركب وتنقى بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٩٩ مجم من مركب العنوان. ٢٠

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49-0.67 (4H), 0.93 (6H), 2.00 (1H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.21 (3H), 4.13 (3H), 6.46 (1H), 6.90 (1H), 7.37 (1H), 7.50 (1H), 7.65 (1H), 7.92 - 7.97 (3H), 8.29 (1H) ppm.

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(methylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

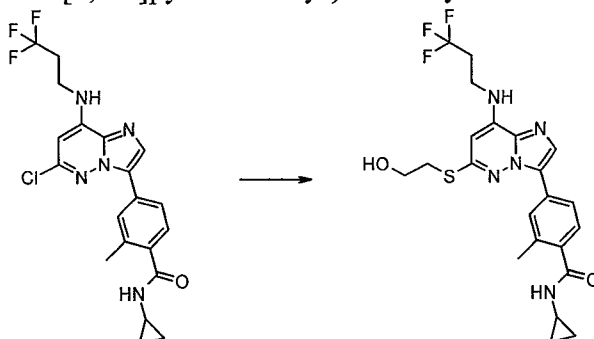


يحضر مركب العنوان طبقا للإجراء الموصوف لأجل المثال 193 باستعمال 4-chloro- ٥

8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.70 (4H), 2.36 (3H), 2.54-2.70 (6H), 2.82 (1H), 3.54 (2H), 6.16 (1H), 7.35 (1H), 7.51 (1H), 7.92 (1H), 7.97 (1H), 8.05 (1H), 8.28 (1H), ppm. ١٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



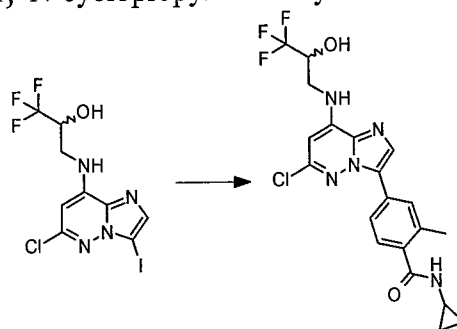
يحضر مركب العنوان طبقا للإجراء الموصوف لأجل المثال 194 باستعمال 4-chloro- ١٥

8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47-0.70 (4H), 2.36 (3H), 2.53-2.70 (4H), 2.81 (1H), 3.52 (2H), 3.71 (2H), 4.97 (1H), 6.13 (1H), 7.33 (1H), 7.53 (1H), 7.92 (1H), 8.02 (1H), 8.29 (1H), ppm.

المثال الوسيطى 205

(RS)-4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٦٥٠ مجم (١,٦٠ مللي جزيء جرامى) (RS)-3-[(6-chloro-3-iodoimidazo [1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol 205a المحضر طبقا للمثال الوسيطى 205a

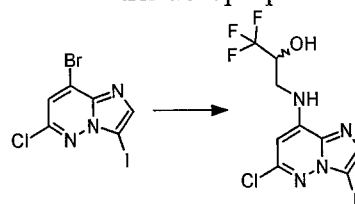
بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide 7b

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٣٠ مجم (٥٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48-0.68 (4H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.45 -3.62 (2H), 4.31 (1H), 6.40 (2H), 6.58 (1H), 7.37 (1H), 7.81 (1H), 7.85 (1H), 7.90 (1H), 8.00 (1H), 8.29 (1H), ppm.

المثال الوسيطى 205a

(RS)-3-[(6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

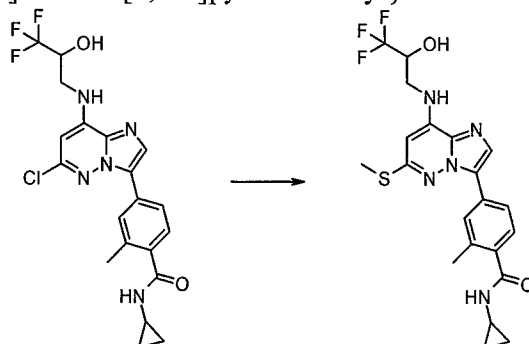


يتحول 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال

الوسطي 1c بالتشابه مع المثال الوسطي 1b باستخدام (RS)-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amine ليتوفر مركب العنوان.

مثال 206

(RS) N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(methylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



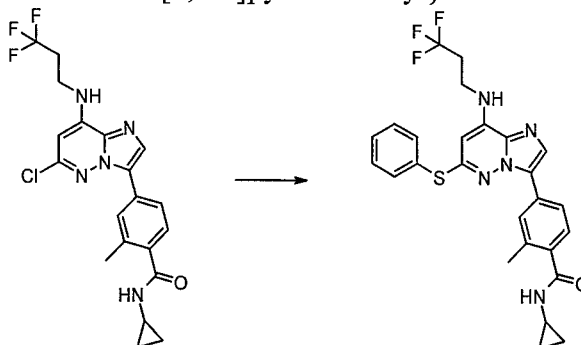
يحضر مركب العنوان طبقا للإجراء الموصوف لأجل المثال 193 باستعمال (RS)-4-{6-

chloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 205.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.70 (4H), 2.36 (3H), 2.56 (3H), 2.80 (1H), 3.47 (1H), 3.58 (1H), 4.30 (1H), 6.19 (1H), 6.56 (1H), 7.29 (1H), 7.35 (1H), 7.93 (1H), 7.97 (1H), 8.06 (1H), 8.28 (1H), ppm.

مثال 207

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



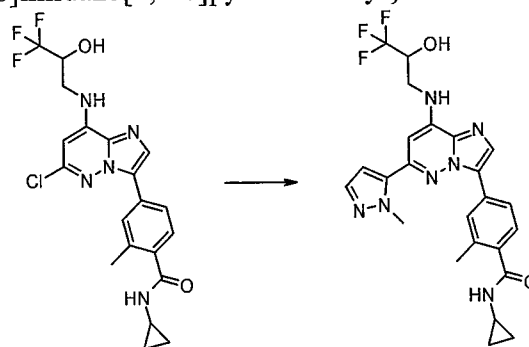
يحضر مركب العنوان طبقا للإجراء الموصوف لأجل المثال 197 باستعمال 4-{6-chloro-

8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.70 (4H), 2.20 (3H), 2.54-2.70 (4H), 2.82 (1H), 3.50 (2H), 6.13 (1H), 7.09 (1H), 7.46 – 7.70 (8H), 7.94 (1H), 8.22 (1H), ppm.

مثال 208

(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



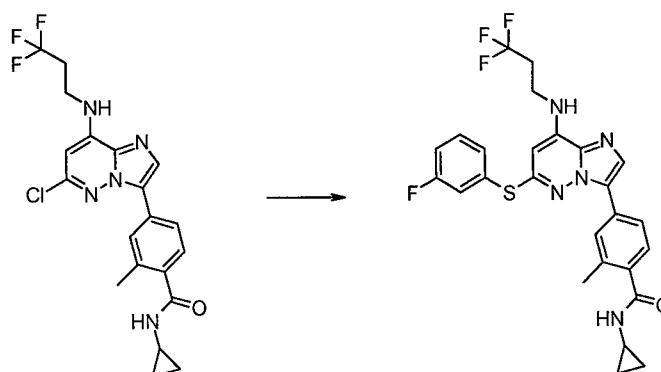
يحضر مركب العنوان طبقا للإجراء الموصوف لأجل المثال 211 باستعمال 4-{6-

chloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقا للمثال 205.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48-0.67 (4H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.47 (1H), 3.58 (1H), 4.32 (1H), 6.58 (2H), 6.90 (1H), 7.37 (1H), 7.48 (1H), 7.51 (1H), 7.91-8.00 (3H), 8.29 (1H), ppm.

مثال 209

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



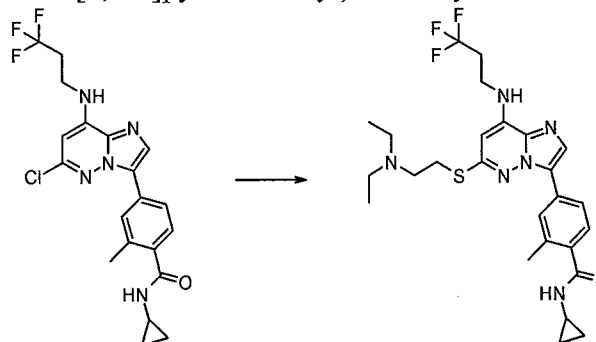
يحضر مركب العنوان طبقاً للإجراء الموصوف لأجل المثال 194 باستعمال 4-{6-chloro-

8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 10a.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49-0.66 (4H), 2.20 (3H), 2.53-2.70 (4H), 2.78 (1H), 3.54 (2H), 6.20 (1H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.43 – 7.71 (6H), 7.95 (1H), 8.23 (1H), ppm.

مثال 210

N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(diethylamino)ethyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



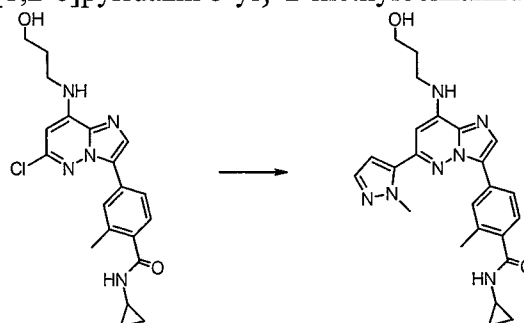
يحضر مركب العنوان طبقاً للإجراء الموصوف لأجل المثال 194 باستعمال 4-{6-chloro-

8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide، المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 10a.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 0.86 (6H), 2.36 (3H), 2.59-2.71 (4H), 2.79 (1H), 3.23 – 3.33 (multiple H, overlaps with water peak), 3.54 (2H), 6.13 (1H), 7.32 (1H), 7.52 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 8.02 (1H) 8.28 (1H), ppm.

مثال 211

N-cyclopropyl-4-{8-[(3-hydroxypropyl)amino]-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

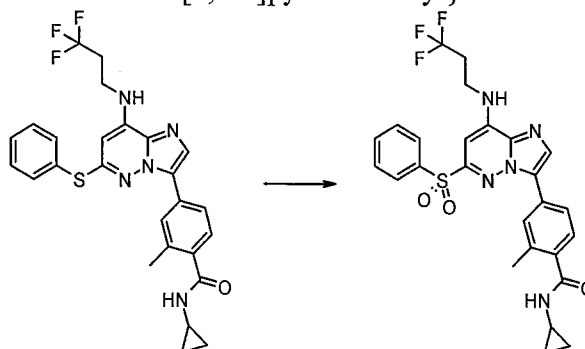


إلى خليط من ٥١ مجم (١٢٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-

hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide محضر بالتشابه مع المثال 205 باستعمال 3-hydroxy-n-propylamine ٨٠ مجم (٣٨٠ ميكروجزيء جرامي) 1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) boronic acid pinacol ١٨ مجم tetrakis(triphenylphosphin)palladium في ١ مليلتر ethanol و ١ مليلتر toluene يضاف ٠,٢٧ مليلتر من محلول sodiumbicarbonate ١٠٪ مائي ويقلب الخليط عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين تحت إشعاع ميكروويف. بعدئذ يضاف ماء و ethyl acetate وتغسل الطبقة العضوية مع ماء ومحلول ملحي، تركز وتعالج مع dichloromethane. إن المادة الصلبة غير المذابة المتبقية تنتج ٢٥ مجم من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.78 (2H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.41 – 3.51 (4H), 6.47 (1H), 6.88 (1H), 7.36 (1H), 7.51 (1H), 7.62 (1H), 7.91 – 7.97 (3H), (1H), 8.29 (1H), ppm. مثال 212

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfonyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



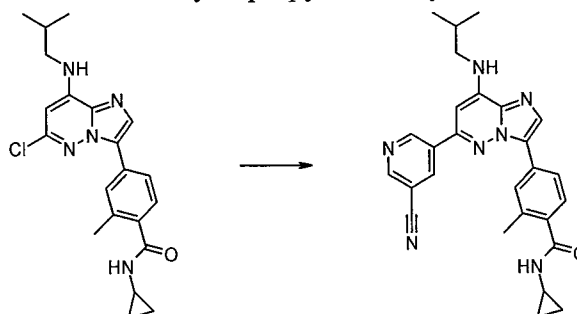
يتحول ٥٠ مجم (٩٨ ميكروجزيء جرامي) 6-N-cyclopropyl-2-methyl-4-{

(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide المحضر طبقا للمثال 207 بالتشابه مع المثال 18 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٠,٢ مجم (٥٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.67 (2H), 2.31 (3H), 2.70 (2H), 2.81 (1H), 3.29 (2H), 6.81 (1H), 7.28 (1H), 7.65-7.82 (5H), 8.03 (1H), 8.06 (1H), 8.15 (1H), 8.30 (1H), 8.36 (1H) ppm.

مثال 213

4-[6-(5-Cyanopyridin-3-yl)-8-(isobutylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



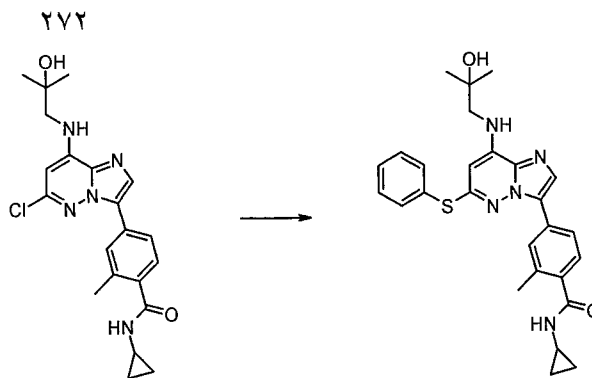
يتحول ٢٠٠ مجم (٥٠٣ ميكروجزيء جرامي) 4-[6-chloro-8-(isobutylamino)

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 194a بالتشابه مع المثال 202 باستخدام 5-cyanopyridin-3-yl boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨٠,٩ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.62 (2H), 0.92 (6H), 2.04 (1H), 2.39 (3H), 2.81 (1H), 3.26 (2H), 6.83 (1H), 7.41 (1H), 7.76 (1H), 8.01 – 8.10 (3H), 8.30 (1H), 8.93 (1H), 9.10 (1H), 9.49 (1H), ppm.

مثال 214

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



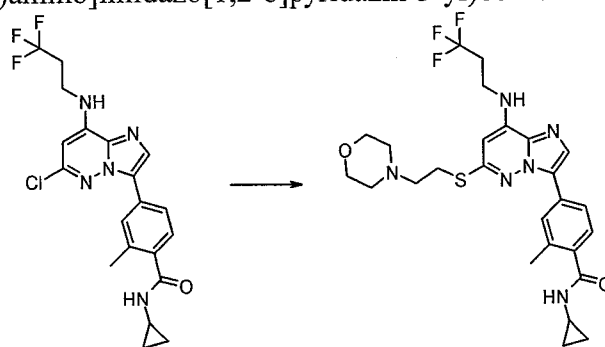
يتحول ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 55 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١٣,٥ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.19 (3H), 2.79 (1H), 3.21 (2H), 4.71 (1H), 6.23 (1H), 6.97 (1H), 7.08 (1H), 7.44-7.52 (3H), 7.58-7.65 (3H), 7.70 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 215

١٠ N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide



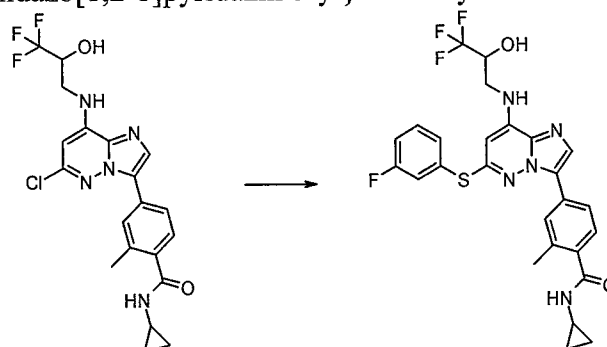
يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-Chloro-8-[(3,3,3-

trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 55 باستخدام (morpholin-4-yl)ethanethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٧٨,٢ مجم (٥٩٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.30-2.39 (4H), 2.37 (3H), 2.57-2.71 (4H), 2.80 (1H), 3.28 (2H), 3.47-3.57 (6H), 6.13 (1H), 7.33 (1H), 7.53 (1H), 7.90 (1H), 7.96 (1H), 7.98 (1H), 8.29 (1H) ppm.

مثال 216

(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



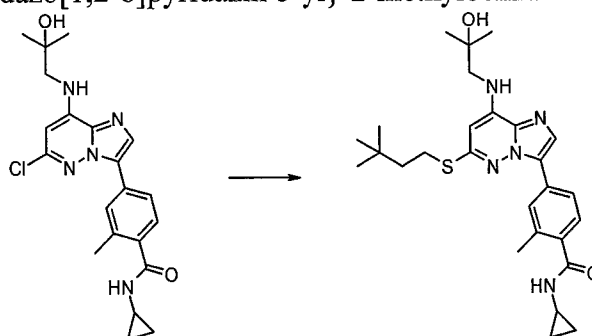
يتحول ٩٥ مجم (١٩١ ميكروجزيء جرامي) 2-(3,3,3-trifluoro-8-chloro-4-(RS)-

hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 205 بالتشابه مع المثال 194 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥٤ مجم (٤٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.20 (3H), 2.79 (1H), 3.45-3.62 (2H), 4.26 (1H), 6.24 (1H), 6.56 (1H), 7.13 (1H), 7.35 (1H), 7.50 (1H), 7.51-7.56 (3H), 7.65 (1H), 7.71 (1H), 7.97 (1H), 8.25 (1H), ppm.

مثال 217 ١٥

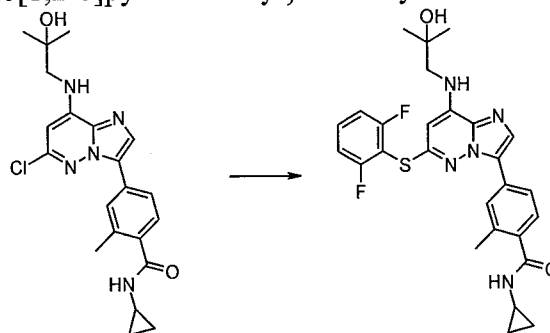
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,3-dimethylbutyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٨١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,3-dimethylbutane-1-thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٩,٢ مجم (٣١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 0.89 (9H), 1.13 (6H), 1.54 (2H), 2.35 (3H), 2.79 (1H), 3.13 (2H), 3.21 (2H), 4.72 (1H), 6.17 (1H), 6.81 (1H), 7.29 (1H), 7.91 (1H), 7.98 (1H), 7.99 (1H), 8.28 (1H) ppm.
مثال 218

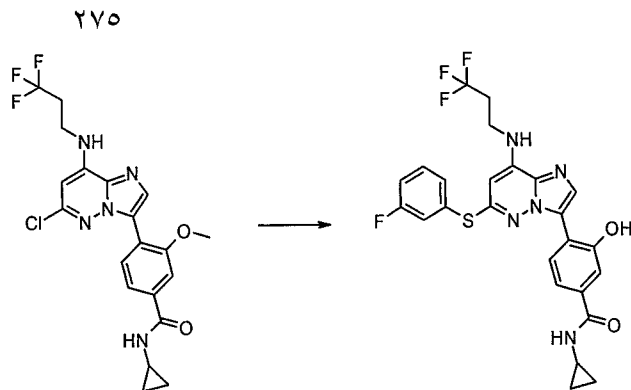
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,6-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٧٥ مجم (١٨١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,6-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٥ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.40 (6H), 2.33 (3H), 2.91 (1H), 3.29 (2H), 5.96 (1H), 6.05 (1H), 6.55 (1H), 7.00-7.11 (3H), 7.41-7.53 (3H), 7.57 (1H) ppm.
مثال 219 ٢٠

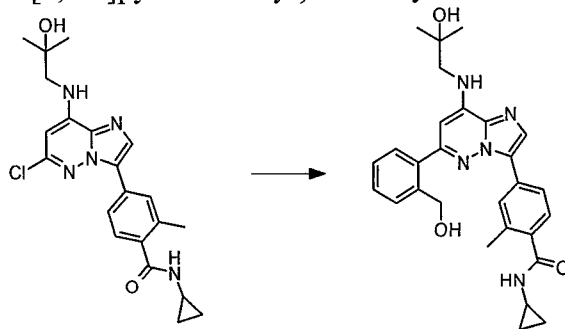
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-3-hydroxybenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 52a بالتشابه مع المثال الوسيطى 51 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٤ مجم (٢٧٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.54 (2H), 0.66 (2H), 2.60 (2H), 2.80 (1H), 3.52 (2H), 6.13 (1H), 7.07 (1H), 7.28 (1H), 7.34 (1H), 7.38-7.53 (3H), 7.71 (1H), 7.85 (1H), 7.94 (1H), 8.34 (1H), 10.12 (1H) ppm.
مثال 220

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

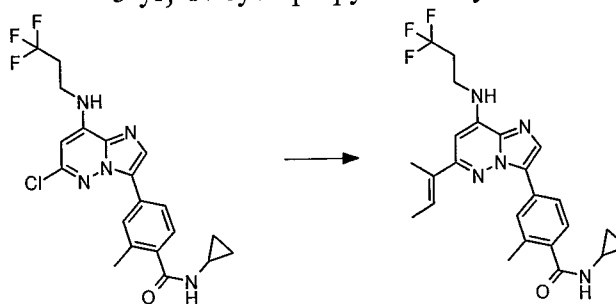


يتحول ٥,٢٥ جم (١٢,٧ مللي جزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 2-(hydroxymethyl) phenyl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٩٠ جم (٨٠٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.36 (3H), 2.82 (1H), 3.32 (2H), 4.66 (2H), 4.75 (1H), 5.13 (1H), 6.45 (1H), 6.95 (1H), 7.35 (1H), 7.39 (1H), 7.45-7.52 (2H), 7.66 (1H), 7.95 (1H), 8.00 (1H), 8.01 (1H), 8.26 (1H) ppm.

مثال 221

4-{6-[(2E)-but-2-en-2-yl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١١٥ مجم (٢٦٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro

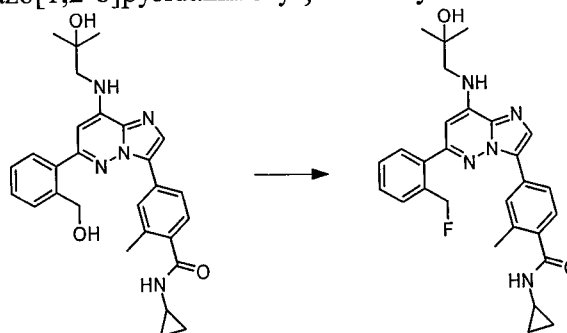
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقا للمثال الوسطي 10a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام (2Z)-but-2-en-2-

ylboronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٧,٢ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.84 (3H), 2.07 (3H), 2.36 (3H), 2.67 (2H), 2.80 (1H), 3.61 (2H), 6.43 (1H), 6.49 (1H), 7.32 (1H), 7.35 (1H), 7.97 (1H), 8.03 (1H), 8.07 (1H), 8.27 (1H) ppm.

مثال 222

N-cyclopropyl-4-{6-[2-(fluoromethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

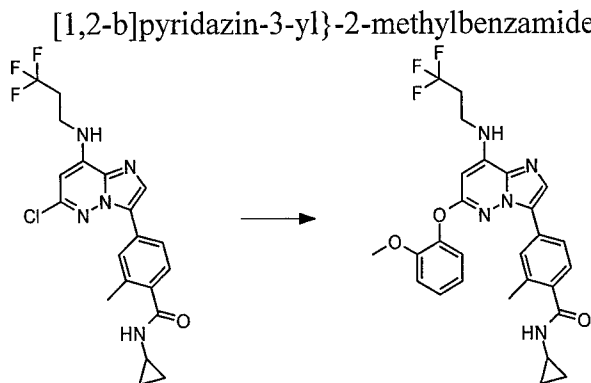


إلى محلول من ٣٢٩ مجم (٦٧٧ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 220 في ١٣ مليلتر dichloromethane عند ٣٠° مئوية يضاف ٩٨ ميكرو لتر $\text{N-ethyl-N-(trifluoro-lambda}^4\text{-sulfanyl)ethanamine}$ بعد التقليب لمدة ١٠ دقائق، يصب المحلول على ماء ويستخلص الطور المائي مع dichloromethane. تغسل الأطوار العضوية المتحدة مع محلول sodium hydrogencarbonate وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٢٨,٦ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 0.61 (2\text{H}), 0.87 (2\text{H}), 1.47 (6\text{H}), 2.48 (3\text{H}), 2.90 (1\text{H}), 3.36 (2\text{H}), 5.21 (1\text{H}), 5.58 (2\text{H}), 5.97 (1\text{H}), 6.26 (1\text{H}), 6.71 (1\text{H}), 7.37 (1\text{H}), 7.46 (1\text{H}), 7.51 (1\text{H}), 7.58 (1\text{H}), 7.64 (1\text{H}), 7.74 (1\text{H}), 7.81 (1\text{H}), 7.88 (1\text{H}) \text{ ppm.}$

مثال 223

N-cyclopropyl-4-{6-(2-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



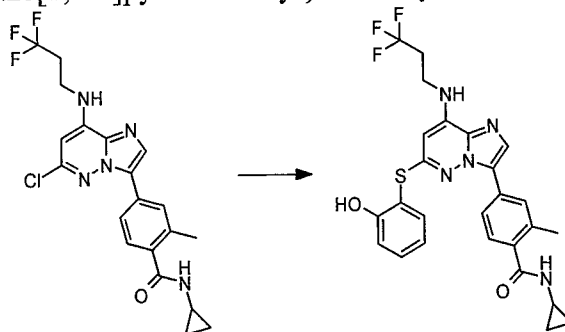
يتحول ١٥٠ مجم (٣٤٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-methoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨,١ مجم (٥٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 0.60 (2\text{H}), 0.88 (2\text{H}), 2.26 (3\text{H}), 2.57 (2\text{H}), 2.89 (1\text{H}), 3.68 (2\text{H}), 3.78 (3\text{H}), 5.82 (1\text{H}), 5.94 (1\text{H}), 5.98 (1\text{H}), 7.01 (1\text{H}), 7.05 (1\text{H}), 7.18 (1\text{H}), 7.22 (1\text{H}), 7.27 (1\text{H}), 7.55 (1\text{H}), 7.70 (1\text{H}), 7.72 (1\text{H}) \text{ ppm.}$

مثال 224

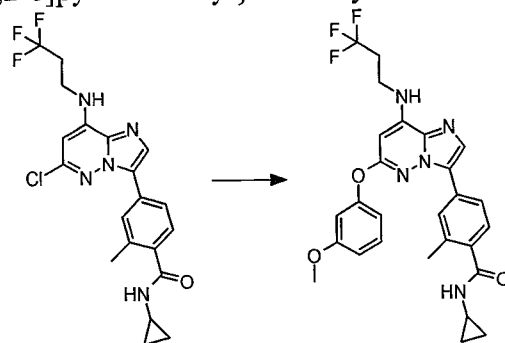
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-methoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,١ مجم (٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.21 (3H), 2.59 (2H), 2.79 (1H), 3.49 (2H), 6.05 (1H), 6.87 (1H), 6.98 (1H), 7.07 (1H), 7.34 (1H), 7.46 (1H), 7.56 (1H), 7.67 (1H), 7.72 (1H), 7.93 (1H), 8.23 (1H), 9.96 (1H) ppm. مثال 225

N-cyclopropyl-4-{6-(3-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



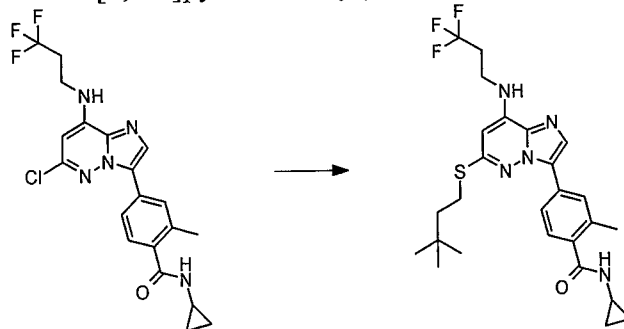
يتحول ١٥٠ مجم (٣٤٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-methoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,١ مجم (٣%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.87 (2H), 2.31 (3H), 2.56 (2H), 2.89 (1H), 3.66 (2H), 3.80 (3H), 5.85 (1H), 5.88 (1H), 6.03 (1H), 6.79-6.88 (3H), 7.24 (1H), 7.33 (1H), 7.63 (1H), 7.73 (1H), 7.79 (1H) ppm.

مثال 226

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,3-dimethylbutyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيط 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,3-dimethylbutane- 1-

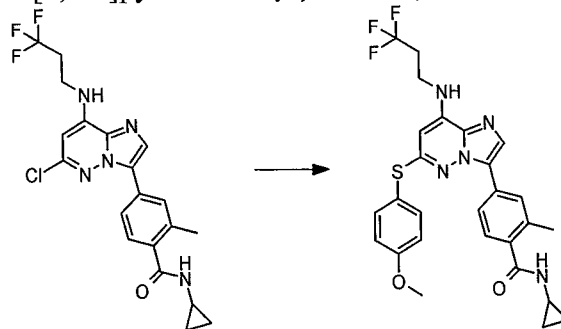
thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣,٦ مجم (٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 0.94 (9H), 1.62 (2H), 2.51 (3H), 2.52 (2H), 2.92 (1H), 3.19 (2H), 3.61 (2H), 5.84-5.93 (3H), 7.37 (1H), 7.69 (1H), 7.88 (1H), 7.91 (1H) ppm.

مثال 227

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]

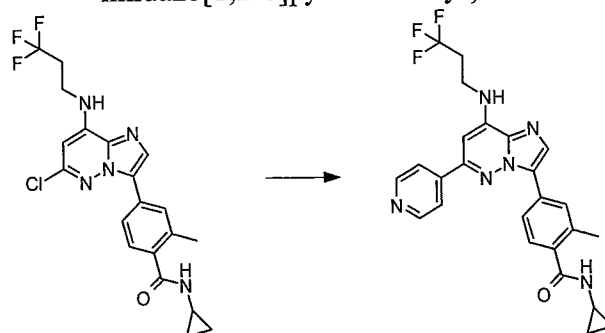
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-methoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٨ مجم (١٣٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.40 (3H), 2.47 (2H), 2.92 (1H), 3.57 (2H), 3.88 (3H), 5.82-5.93 (3H), 6.98 (2H), 7.17 (1H), 7.54-7.63 (4H), 7.69 (1H) ppm.
مثال 228

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-4-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٠

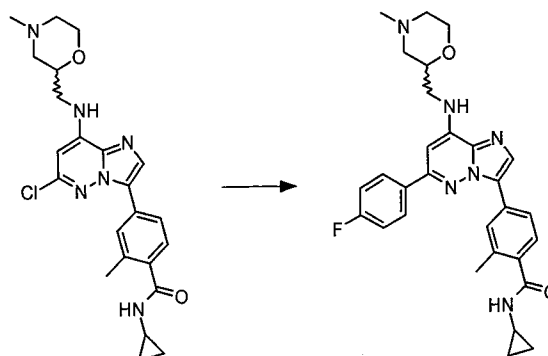


يتحول ٢٥٠ مجم (٥٧١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-pyridin-4-ylboronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٧ مجم (٢٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 2.53 (3H), 2.61 (2H), 2.91 (1H), 3.72 (2H), 6.20 (1H), 6.43 (1H), 6.67 (1H), 7.44 (1H), 7.80 (1H), 7.82 (2H), 7.89 (1H), 7.96 (1H), 8.72 (2H) ppm.
مثال 229 ٢٠

(RS)-N-cyclopropyl-4-[6-(4-fluorophenyl)-8-[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide

٢٨١



يتحول ٥٠ مجم (١١٠ ميكروجزيء جرامي) -4-[(2S)-4-

methylnmorpholin-2-yl]methyl]amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-

2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 56a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام

fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٢ مجم (٢٢٪) من

مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.80 (1H), 1.96 (1H), 2.14 (3H),

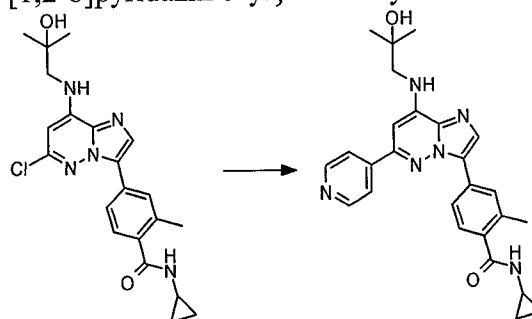
2.39 (3H), 2.54 (1H), 2.74 (1H), 2.81 (1H), 3.45-3.55 (3H), 3.72-3.80 (2H), 6.72

(1H), 7.34 (2H), 7.39 (2H), 8.00 (1H), 8.03 (1H), 8.06-8.12 (3H), 8.30 (1H), ppm.

مثال 230 ١٠

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-yl)imidazo

[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٢٠٠ مجم (٤٨٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

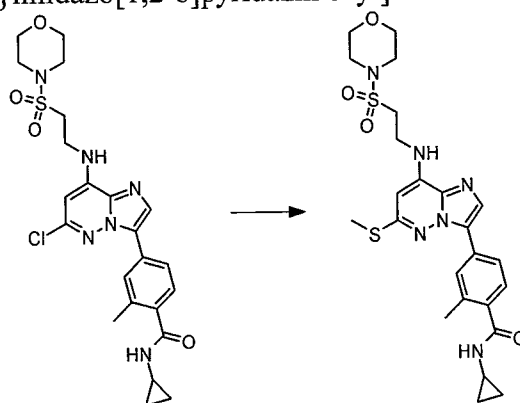
المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام pyridin-4-ylboronic acid

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٨,٣ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.69 (2H), 0.91 (2H), 1.49 (6H), 2.46 (3H), 2.96 (1H), 3.33 (2H), 4.99 (1H), 6.23 (1H), 6.53 (1H), 6.58 (1H), 7.29 (1H), 7.66 (2H), 7.70 (1H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 8.57 (2H) ppm.

مثال 231

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[6-(methylsulfonyl)-8-{[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide



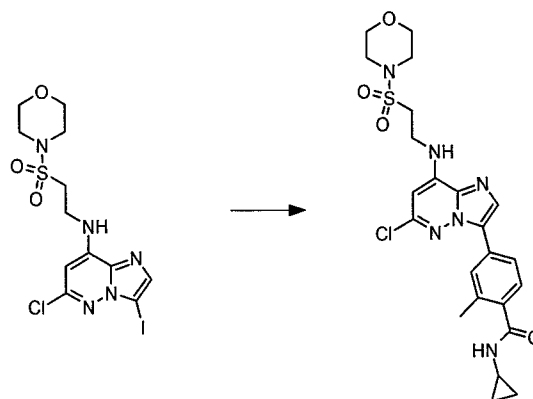
يتحول ٤٦ مجم (٨٩ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-chloro-8-{[2-(morpholin-4-

ylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 231a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام sodium methanethiolate لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.36 (3H), 2.57 (3H), 2.80 (1H), 3.14 (4H), 3.44 (2H), 3.60 (4H), 3.69 (2H), 6.15 (1H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.93 (1H), 7.98 (1H), 8.06 (1H), 8.28 (1H) ppm.

المثال الوسيط 231a

4-(6-chloro-8-{[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٦٥٠ مجم (١,٣٨ ملي جزئي جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-[2-

(morpholin-4-ylsulfonyl)ethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine طبقا للمثال الوسيط

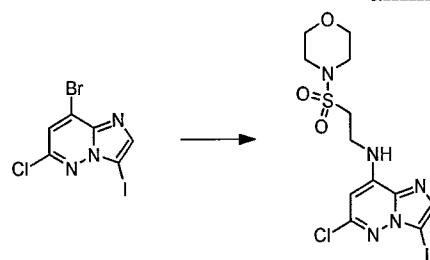
231b بالتشابه مع المثال الوسيط 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-N-cyclopropyl-2-methyl-

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠٢

مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيط 231b

6-chloro-3-iodo-N-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)ethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتحول ١ جم (٢,٧٩ ملي جزئي جرامي) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo [1,2-

b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 1c بالتشابه مع المثال الوسيط 1b باستخدام 2-

(morpholin-4-ylsulfonyl)ethanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦٥٠ مجم

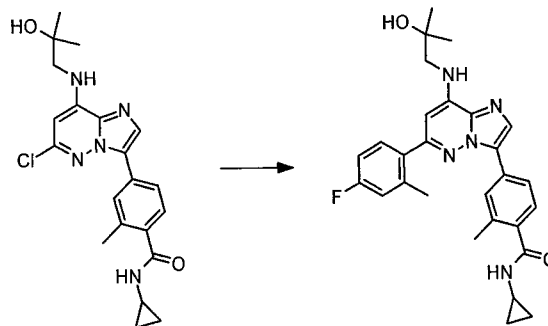
(٤٩٪) من مركب العنوان.

مثال 232 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluoro-2-methylphenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٢٨٤



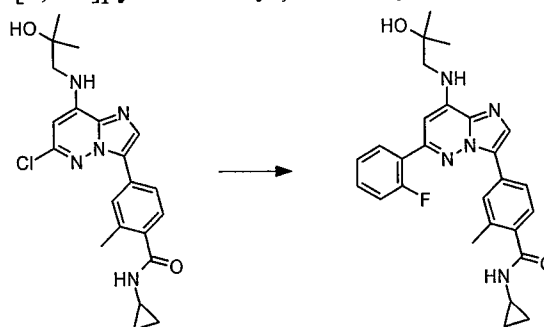
يتحول ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام (4-fluoro-2-methylphenyl)boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٩ مجم (١٥٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.33 (3H), 2.38 (3H), 2.78 (1H), 3.31 (2H), 4.71 (1H), 6.36 (1H), 6.95 (1H), 7.12 (1H), 7.19 (1H), 7.32 (1H), 7.47 (1H), 7.92 (1H), 7.98 (1H), 7.99 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 233

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenyl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

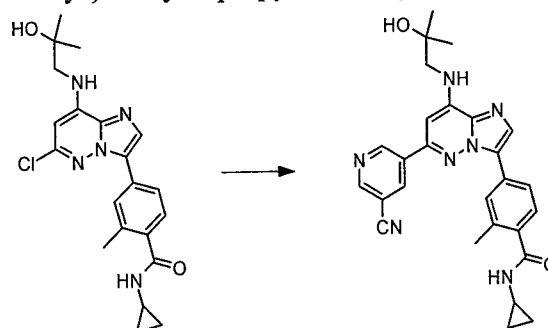


يتحول ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام (2-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٠ مجم (٨٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 1.16 (6H), 2.36 (3H), 2.79 (1H), 3.31 (2H), 4.74 (1H), 6.57 (1H), 7.00 (1H), 7.31-7.40 (3H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.01 (1H), 8.03 (1H), 8.06 (1H), 8.26 (1H) ppm.

4-{6-(5-cyanopyridin-3-yl)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٢٠٠ مجم (٤٨٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 5-cyanopyridin-3-

yl)boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٩ مجم (٨٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.19 (6H), 2.39 (3H), 2.81 (1H),

3.42 (2H), 4.79 (1H), 6.96 (1H), 7.08 (1H), 7.41 (1H), 8.01 (1H), 8.04 (1H), 8.10

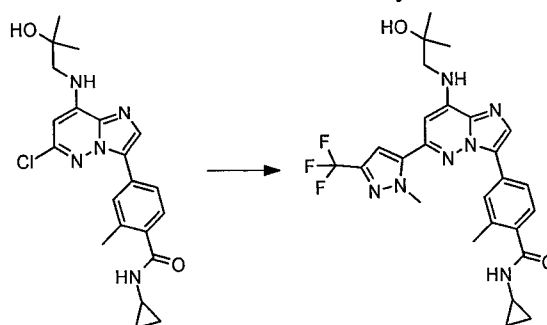
(1H), 8.31 (1H), 8.91 (1H), 9.11 (1H), 9.50 (1H) ppm.

مثال 235

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[1-methyl-3-

(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-

methylbenzamide ١٥



يتحول ١٠٠ مجم (٢٤٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

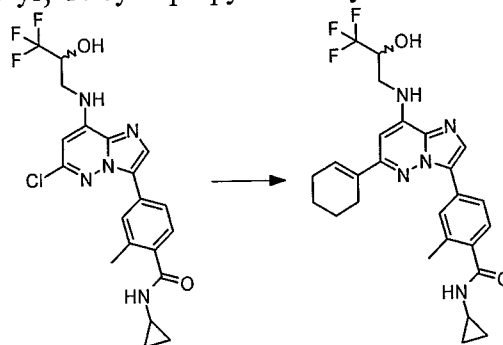
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 7a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 1-methyl-3-(trifluoro

methyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٥ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.17 (6H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.37 (2H), 4.22 (3H), 4.77 (1H), 6.73 (1H), 7.07 (1H), 7.37 (1H), 7.46 (1H), 7.91 (1H), 7.94 (1H), 8.00 (1H), 8.30 (1H) ppm.

مثال 236

(RS)-4-{6-(cyclohex-1-en-1-yl)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



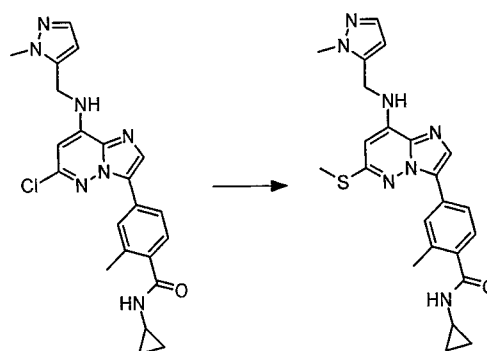
يتحول ٨٥ مجم (١٨٧ ميكروجزيء جرامي) (RS)-4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-

hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 205 بالتشابه مع المثال الوسيطى 1 باستخدام cyclohex-1-en-1-ylboronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤ مجم (٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.62 (2H), 1.58 (2H), 1.68 (2H), 2.20 (2H), 2.34 (3H), 2.49 (2H), 2.77 (1H), 3.48 (1H), 3.64 (1H), 4.28 (1H), 6.46 (1H), 6.54 (1H), 6.65 (1H), 7.05 (1H), 7.33 (1H), 7.94 (1H), 8.01 (1H), 8.02 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 237

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino]-6-(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide



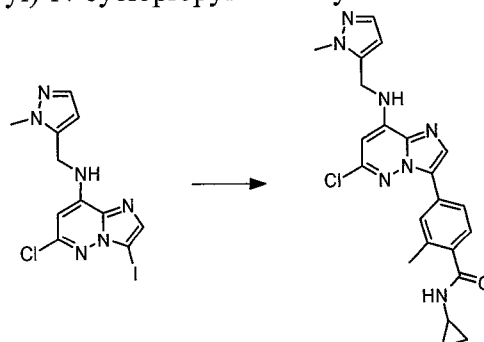
يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٩ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-chloro-8-{{(1-methyl-1H-

pyrazol-5-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 237a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام sodium methanethiolate لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٧٥ مجم (٧٢٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): α = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.53 (3H), 2.80 (1H), 3.79 (3H), 4.58 (2H), 6.14 (2H), 7.25 (1H), 7.34 (1H), 7.92-8.02 (3H), 8.05 (1H), 8.28 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 237a ١٠

4-(6-chloro-8-{{(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠٠ مجم (١,٢٩ مللى جزيء جرامي) 6-chloro-3-iodo-N-[(1-methyl-1H-

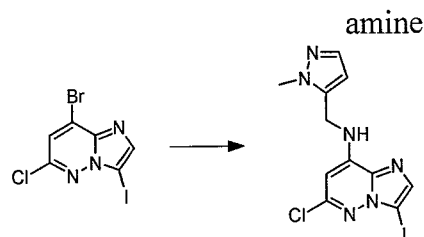
pyrazol-5-yl)methyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى ١٥

N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5- باستخدام 1a بالتشابه مع المثال الوسيطى 237b

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٧٧ مجم (٤٧٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 237b

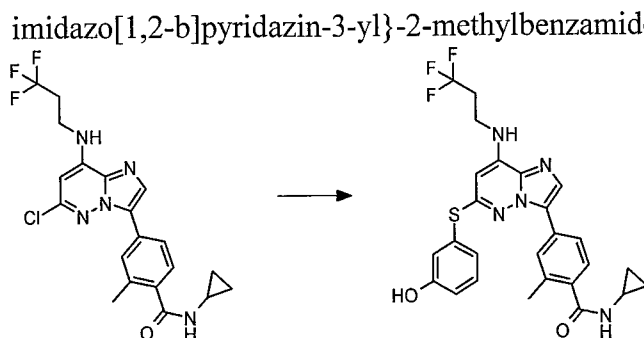
8-chloro-3-iodo-N-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-



٥ يتحول ١ جم (٢,٧٩ مللي جزيء جرامى) 8-bromo-6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 1c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١ جم (٩٢٪) من مركب العنوان.

مثال 238

١٠ N-cyclopropyl-4-{6-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

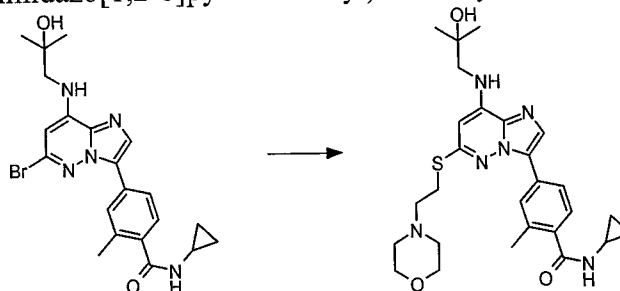


١٥ يتحول ١٠٠ مجم (٢٢٨ ميكروجزيء جرامى) 4-{6-chloro-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 10a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-methoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦٨ مجم (٦٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.23 (3H), 2.60 (2H), 2.79 (1H), 3.52 (2H), 6.11 (1H), 6.86 (1H), 6.98 (1H), 7.01 (1H), 7.15 (1H), 7.26 (1H), 7.63 (1H), 7.73 (1H), 7.74 (1H), 7.94 (1H), 8.21 (1H), 9.69 (1H) ppm.

مثال 239

N-cyclopropyl-4-(8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]sulfanyl}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

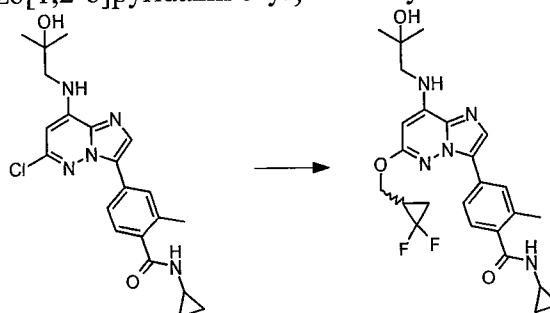
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-(morpholin-4-yl)ethanethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٥,٤ مجم (٥٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.30-2.40 (4H), 2.37 (3H), 2.61 (2H), 2.80 (1H), 3.22 (2H), 3.27 (2H), 3.51 (4H), 4.71 (1H), 6.18 (1H), 6.81 (1H), 7.33 (1H), 7.89 (1H), 7.96 (1H), 7.98 (1H), 8.28 (1H) ppm.

مثال 240

(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[(2,2-difluorocyclopropyl)methoxy]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٣٢٥ مجم (٧٨٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (1RS)-2,2-difluoro

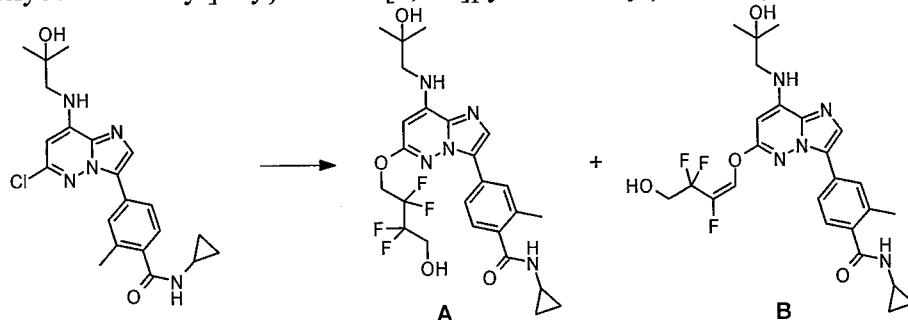
cyclopropyl]methanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٣ مجم (٣٪) من مركب

العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.29 (1H), 1.43 (6H), 1.56 (1H), 2.15 (1H), 2.49 (3H), 2.92 (1H), 3.27 (2H), 4.34 (2H), 4.78 (1H), 5.70 (1H), 6.01 (1H), 6.42 (1H), 7.38 (1H), 7.60 (1H), 7.80 (1H), 7.83 (1H) ppm.

مثال 241

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(2,2,3,3-tetrafluoro-4-hydroxybutoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-4-(8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-{[(1E)-2,3,3-trifluoro-4-hydroxybut-1-en-1-yl]oxy}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٢٥٠ مجم (٦٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-chloro-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيط 7a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,2,3,3-tetrafluoro

butane-1,4-diol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٨,٣ مجم (١٢٪) من مركب العنوان A

و ٨٨,٧ مجم (٢٨٪) من مركب العنوان B.

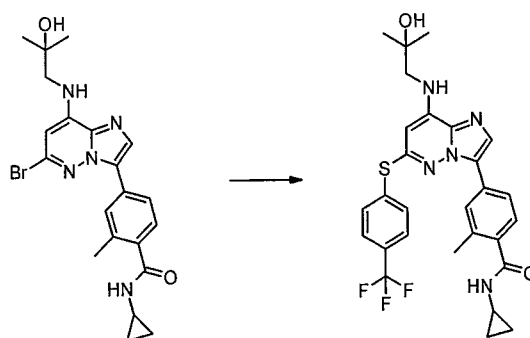
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) of A: δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.14 (6H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.26 (2H), 3.90 (2H), 4.71 (1H), 4.89 (2H), 6.01 (2H), 6.89 (1H), 7.33 (1H), 7.90 (1H), 7.93 (1H), 7.97 (1H), 7.28 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) of B: δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.14 (6H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (2H), 4.70 (1H), 5.93 (1H), 6.18 (1H), 7.17 (1H), 7.33 (1H), 7.70 (1H), 7.89 (1H), 7.96 (1H), 8.02 (1H), 8.29 (1H) ppm.

مثال 242

N-cyclopropyl-4-(8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfanyl}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide

٢٩١

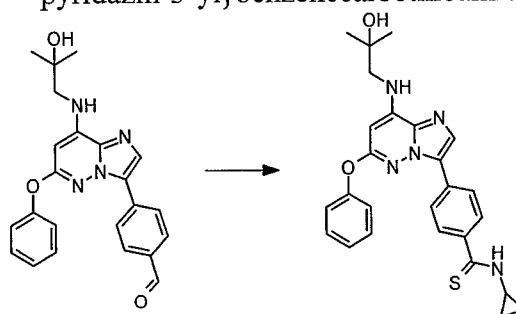


يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-(trifluoromethyl) benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٣ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.17 (3H), 2.78 (1H), 3.25 (2H), 4.70 (1H), 6.37 (1H), 7.04-7.10 (2H), 7.59 (1H), 7.69 (1H), 7.79 (4H), 7.95 (1H), 8.18 (1H) ppm.

مثال 243

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide ١٠

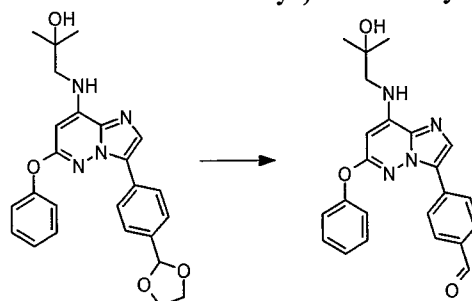


يتحول ١٢٧ مجم (٣١٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde المحضر طبقا للمثال الوسيط 243a بالتشابه مع المثال 13 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٧ مجم (٣٠٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.71-0.87 (4H), 1.16 (6H), 3.26 (2H), 3.41 (1H), 4.72 (1H), 6.16 (1H), 6.99 (1H), 7.21-7.30 (3H), 7.44 (2H), 7.57 (2H), 7.91 (2H), 7.99 (1H), 10.05 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 243a

4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde



٥ يتحول ١٥٢ مجم (٣٤٠ ميكروجزيء جرامى) 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-

phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا

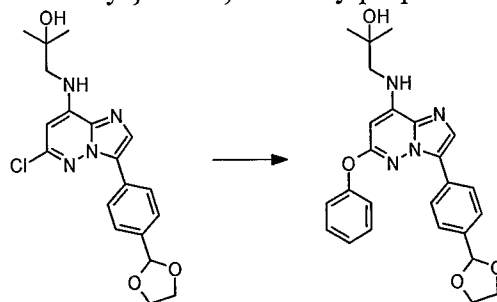
للمثال الوسيطى 243b بالتشابه مع المثال الوسيطى 13a لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية

١٣٢ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 243b

١٠ 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-8-

yl}amino)-2-methylpropan-2-ol



يتحول ٢٥٠ مجم (٦٤٣ ميكروجزيء جرامى) 1-({6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-

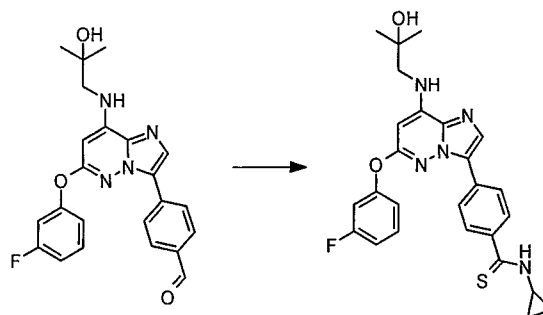
yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا

١٥ للمثال الوسيطى 32c بالتشابه مع المثال 51 باستخدام phenol بعد تطور التفاعل

والتنقية ١٥٧ مجم (٥٥٪) من مركب العنوان.

مثال 244

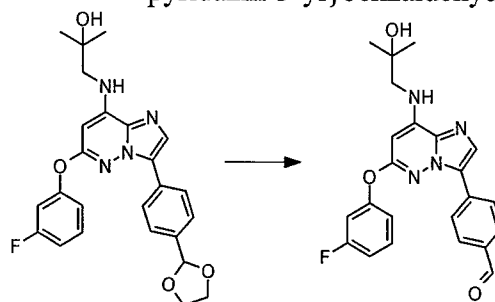
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide



يتحول ٧٩ مجم (١٨٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde للمثال الوسيطى 244a بالتشابه مع المثال 13 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٢ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان. ٥

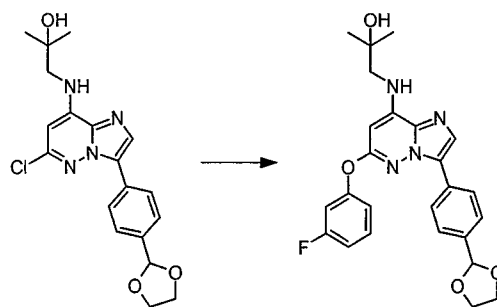
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.72-0.86 (4H), 1.15 (6H), 3.41 (2H), 3.49 (1H), 4.72 (1H), 6.18 (1H), 7.03-7.15 (3H), 7.21 (1H), 7.47 (1H), 7.60 (2H), 7.92 (2H), 8.00 (1H), 10.07 (1H) ppm.
المثال الوسيطى 244a

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde ١٠



يتحول ٩٢ مجم (١٩٨ ميكروجزيء جرامي) 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 244b بالتشابه مع المثال الوسيطى 13a لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨٠ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان. ١٥
المثال الوسيطى 244b

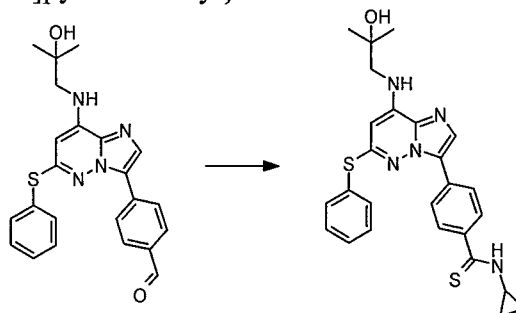
1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol



يتحول ٢٥٠ مجم (٦٤٣ ميكروجزيء جرامي) 1-({6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol للمثال الوسيطى 32c بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩٤,٢ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان. ٥

مثال 245

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide

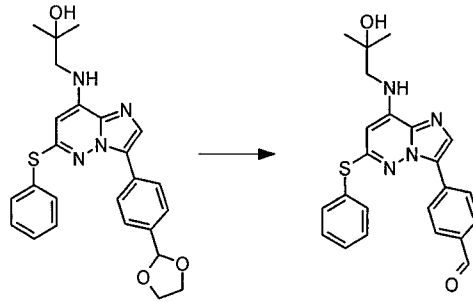


١٠ يتحول ١٠٥ مجم (٢٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde للمثال الوسيطى 245a بالتشابه مع المثال 13 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٧,٣ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.75-0.87 (4H), 1.12 (6H), 3.22 (2H), 3.43 (1H), 4.69 (1H), 6.24 (1H), 6.98 (1H), 7.46-7.59 (5H), 7.63 (2H), 7.82 (2H), 7.99 (1H), 10.07 (1H) ppm.

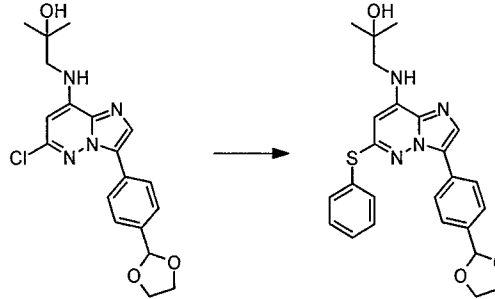
المثال الوسيطى 245a

4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde



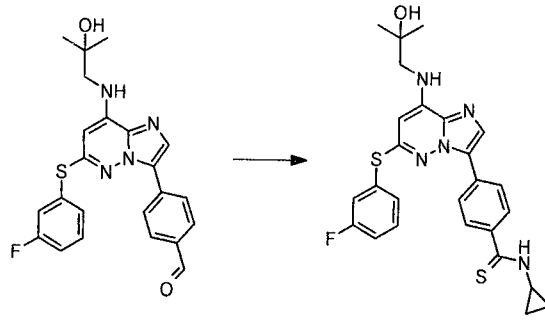
- يتحول ١٥٥ مجم (٣٣٥ ميكروجزيء جرامي) 6- 1-((3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(phenylsulfanylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol المحضر طبقا للمثال الوسيطى 245b بالتشابه مع المثال الوسيطى 13a لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٠٩ مجم (٧٨٪) من مركب العنوان.
- المثال الوسيطى 245b

1-((3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-(phenylsulfanylimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol



- يتحول ٢٥٠ مجم (٦٤٣ ميكروجزيء جرامي) 1-((6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol طبقا للمثال الوسيطى 32c بالتشابه مع المثال 51 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٥٤ مجم (٥٢٪) من مركب العنوان.
- مثال 246

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfany]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl} benzenecarbothioamide



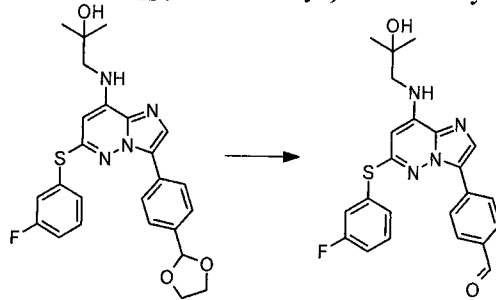
يتحول ٩٤ مجم (٢١٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfany]-8-[(2-

hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde
المحضر طبقا للمثال الوسطي 246a بالتشابه مع المثال 13 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية
٩,٢ مجم (٨٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.75-0.87 (4H), 1.12 (6H), 3.23 (2H), 3.44 (1H), 4.71
(1H), 6.31 (1H), 7.07 (1H), 7.35 (1H), 7.44 (1H), 7.48-7.55 (2H), 7.58 (2H), 7.85
(2H), 8.01 (1H), 10.10 (1H) ppm.

المثال الوسطي 246a

4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfany]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo [1,2-
b]pyridazin-3-yl}benzaldehyde ١٠



يتحول ١٠٨ مجم (٢٢٥ ميكروجزيء جرامي) 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-

2-[(3-fluorophenyl)sulfany]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan

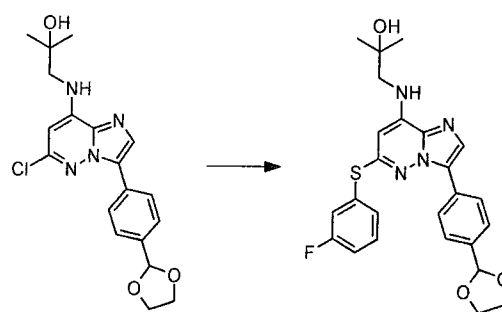
ol ١٥
المحضر طبقا للمثال الوسطي 246b بالتشابه مع المثال الوسطي 13a لإعطاء بعد تطور

التفاعل والتنقية ٩٥ مجم (٩٧٪) من مركب العنوان.

المثال الوسطي 246b

1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-6-[(3-fluorophenyl)sulfany]imidazo[1,2-b]

pyridazin-8-yl}amino)-2-methylpropan-2-ol

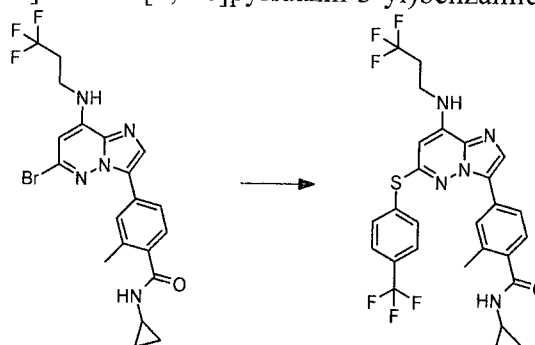


يتحول ٢٥٠ مجم (٦٤٣ ميكروجزيء جرامي) 1-({6-chloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)-2-methylpropan-2-ol للمثال الوسيط 32c بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد

٥ تطور التفاعل والتنقية ١٠٣,٢ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

مثال 247

N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide

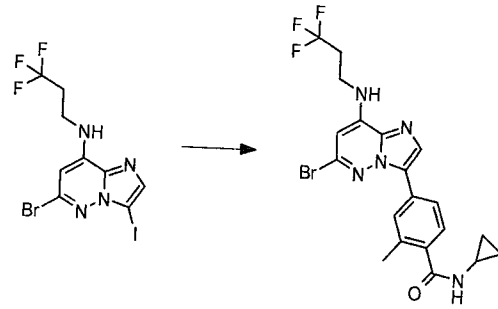


١٠ يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-(trifluoromethyl) benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٠,٢ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (2H), 0.86 (2H), 2.37 (3H), 2.51 (2H), 2.87 (1H), 3.57 (2H), 5.95 (1H), 6.04 (1H), 6.54 (1H), 7.08 (1H), 7.48 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (2H), 7.68 (1H), 7.73 (2H) ppm.

المثال الوسيط 247a

4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

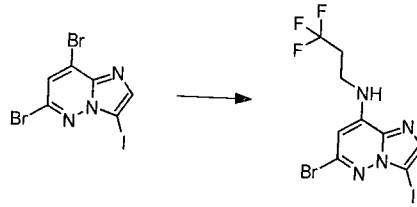


يتحول ١ جم (٢,٣ مللي جزئيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine بالنتشابه مع المثال 247b

الوسطي 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide 7b لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥٨٠ مجم (٥٢%) من مركب العنوان.

المثال الوسطي 247b

6-bromo-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

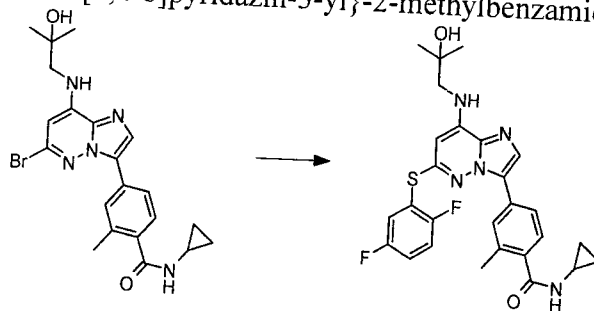


يتحول ٢,٣٠ جم (٥,٧١ مللي جزئيء جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine بالنتشابه مع المثال الوسطي 96c باستخدام

pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسطي 1b باستخدام 3,3,3-trifluoropropan-1-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢ جم (٨١%) من مركب العنوان.

مثال 248

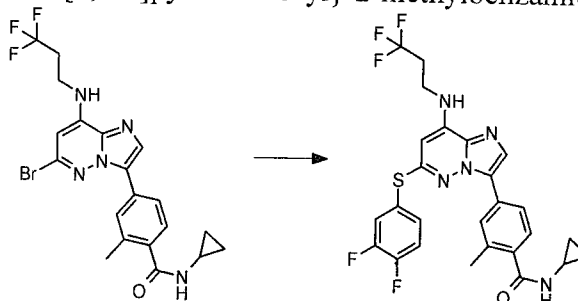
١٥ N-cyclopropyl-4-{6-[(2,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,5-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٤ مجم (١٧٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.14 (6H), 2.20 (3H), 2.79 (1H), 3.25 (2H), 4.71 (1H), 6.35 (1H), 7.04 (1H), 7.08 (1H), 7.42-7.51 (2H), 7.57 (1H), 7.62 (1H), 7.66 (1H), 7.94 (1H), 8.22 (1H) ppm.
مثال 249

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

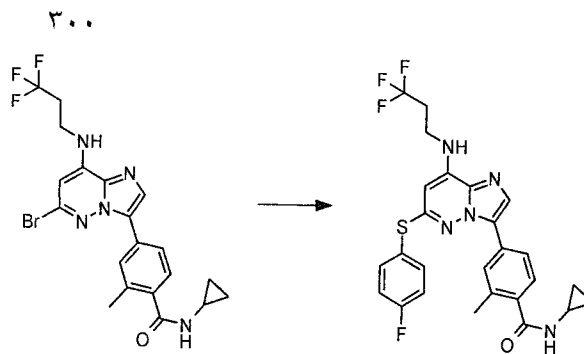


يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,4-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥ مجم (٨٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 2.42 (3H), 2.52 (2H), 2.93 (1H), 3.61 (2H), 5.88 (1H), 8.90 (1H), 5.94 (1H), 7.20-7.28 (2H), 7.39 (1H), 7.51 (1H), 7.56 (1H), 7.57 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 250 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

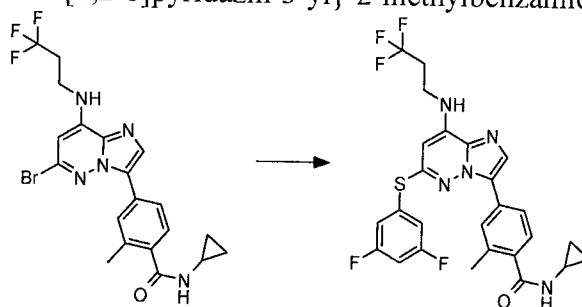


يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-fluorobenzenethiol لإعطاء ٥ بعد تطور التفاعل والتقية ٣,٨ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 2.41 (3H), 2.50 (2H), 2.93 (1H), 3.59 (2H), 5.87 (1H), 5.88 (1H), 5.96 (1H), 7.15 (2H), 7.19 (1H), 7.55 (1H), 7.59 (1H), 7.64 (2H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 251

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

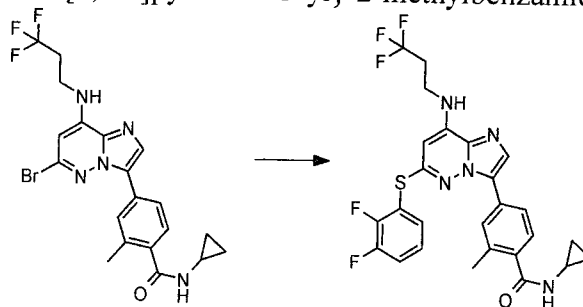


يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,5-difluorobenzenethiol لإعطاء ١٥ بعد تطور التفاعل والتقية ٢,٩ مجم (٥٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.43 (3H), 2.52 (2H), 2.93 (1H), 3.62 (2H), 5.86 (1H), 5.96 (1H), 6.00 (1H), 6.88 (1H), 7.18 (2H), 7.29 (1H), 7.65 (1H), 7.69 (1H), 7.73 (1H) ppm.

مثال 252 ٢٠

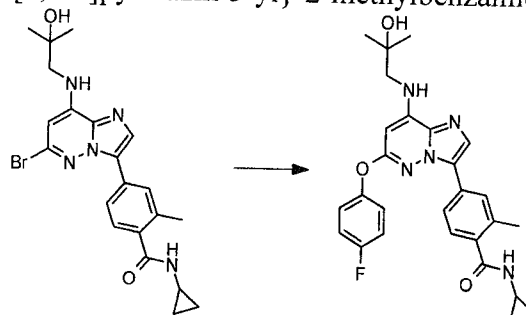
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,3-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٦ مجم (٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.39 (3H), 2.54 (2H), 2.93 (1H), 3.62 (2H), 5.85 (1H), 5.97 (1H), 6.10 (1H), 7.16 (1H), 7.20 (1H), 7.33 (1H), 7.41 (1H), 7.56 (1H), 7.57 (1H), 7.69 (1H) ppm. ١٠
مثال 253

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

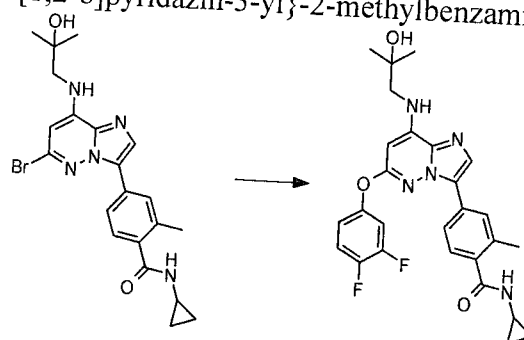


يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٧,٥ مجم (٤٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.16 (6H), 2.13 (3H), 2.77 (1H), 3.27 (2H), 4.73 (1H), 6.16 (1H), 6.95 (1H), 7.16 (1H), 7.24-7.34 (4H), 7.64 (1H), 7.73 (1H), 7.91 (1H), 8.19 (1H) ppm.

مثال 254

N-cyclopropyl-4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

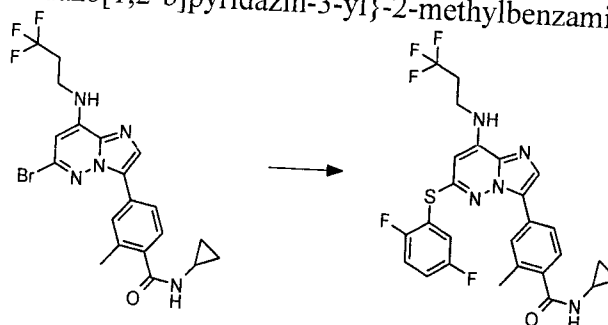


يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,4-difluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٨,١ مجم (٣١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 1.16 (6H), 2.14 (3H), 2.77 (1H), 3.27 (2H), 4.73 (1H), 6.17 (1H), 7.00 (1H), 7.13 (1H), 7.18 (1H), 7.51 (1H), 7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.75 (1H), 7.91 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 255 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(2,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

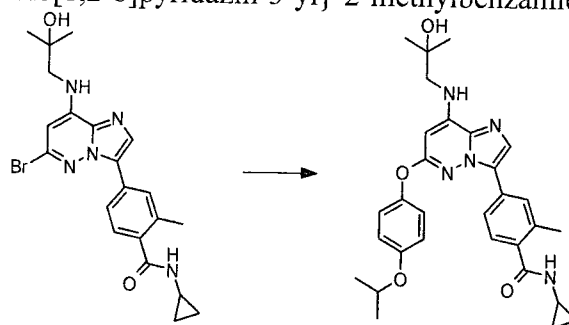
٢٠

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,5-difluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٣,٣ مجم (٢٢%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.90 (2H), 2.39 (3H), 2.53 (2H), 2.92 (1H), 3.62 (2H), 5.87 (1H), 5.97 (1H), 6.06 (1H), 7.14-7.23 (3H), 7.39 (1H), 7.57 (1H), 7.59 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 256

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4-isopropoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



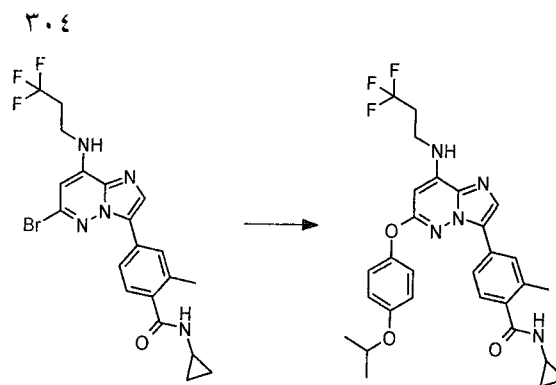
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-isopropoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٣,٧ مجم (١٥%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.87 (2H), 1.36 (6H), 1.44 (6H), 2.30 (3H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 4.52 (1H), 5.87 (1H), 5.93 (1H), 6.52 (1H), 6.91 (2H), 7.11 (2H), 7.19 (1H), 7.58 (1H), 7.64 (1H), 7.74 (1H) ppm.

مثال 257

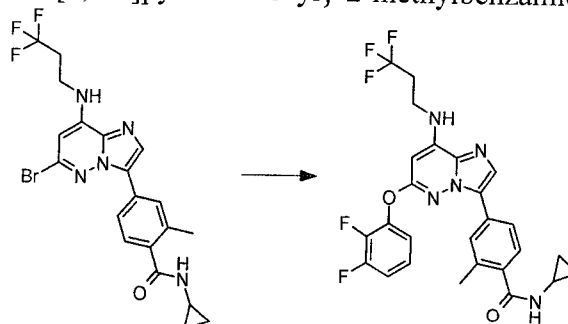
N-cyclopropyl-4-{6-(4-isopropoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-isopropoxyphenol لإعطاء ٥ بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٣ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.59 (2H), 0.88 (2H), 1.37 (6H), 2.32 (3H), 2.56 (2H), 2.88 (1H), 3.66 (2H), 4.53 (1H), 5.84 (1H), 5.88 (1H), 5.91 (1H), 6.93 (2H), 7.14 (2H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 7.73 (1H), 7.79 (1H) ppm.
مثال 258

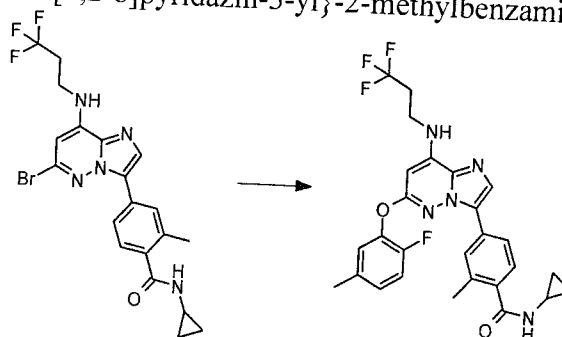
١٠ N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol لإعطاء ١٥ تطور التفاعل والتنقية ٢٢ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 2.29 (3H), 2.58 (2H), 2.89 (1H), 3.70 (2H), 5.86 (1H), 5.96 (1H), 6.07 (1H), 7.06-7.17 (3H), 7.22 (1H), 7.53 (1H), 7.66 (1H), 7.71 (1H) ppm.

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

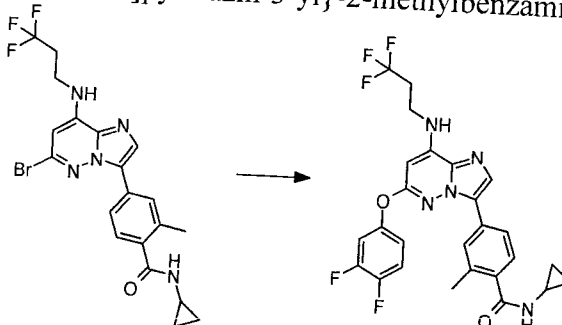


يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٣ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 2.27 (3H), 2.35 (3H), 2.58 (2H), 2.89 (1H), 3.68 (2H), 5.84 (1H), 5.95 (1H), 6.11 (1H), 7.00-7.16 (3H), 7.21 (1H), 7.55 (1H), 7.71 (2H) ppm.

مثال 260

N-cyclopropyl-4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro

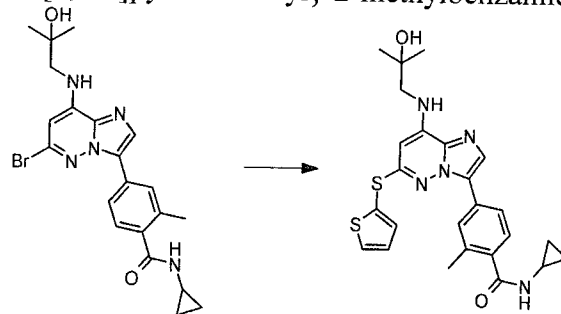
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,4-difluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٦ مجم (٣١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 2.34 (3H), 2.57 (2H), 2.90 (1H), 3.68 (2H), 5.86 (1H), 5.87 (1H), 6.04 (1H), 6.99 (1H), 7.11-7.29 (3H), 7.59 (1H), 7.71 (1H), 7.72 (1H) ppm.

مثال 261

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(2-thienylsulfanyl)}

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام thiophene-2-thiol

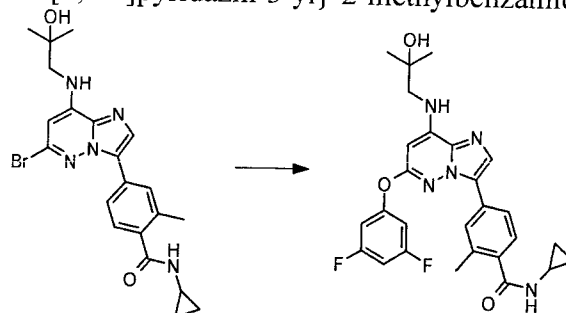
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣٤ مجم (٤١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.12 (6H), 2.26 (3H), 2.80 (1H), 1.64 (2H), 4.70 (1H), 6.21 (1H), 7.01 (1H), 7.17 (1H), 7.23 (1H), 7.47 (1H), 7.71 (1H), 7.76 (1H), 7.94 (2H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 262 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-(3,5-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

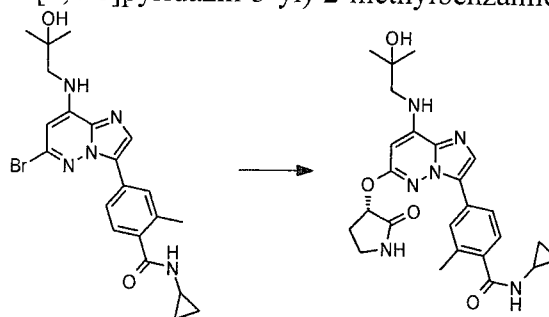


يتحول ٢٠٠ مجم (٤٣٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,5-difluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٤,٦ مجم (١٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.15 (6H), 2.17 (3H), 2.77 (1H), 3.27 (2H), 4.74 (1H), 6.19 (1H), 7.08 (1H), 7.12-7.22 (4H), 7.68 (1H), 7.79 (1H), 7.93 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 263

N-cyclopropyl-4-(8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[[[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide ١٠

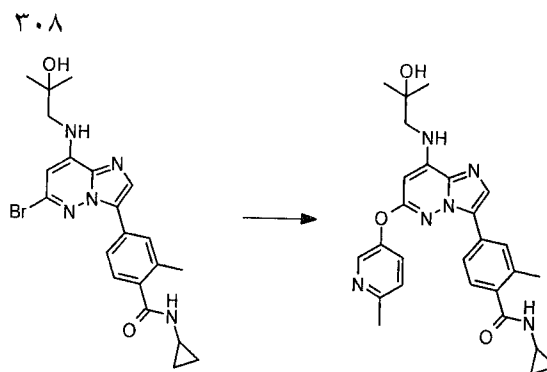


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-one لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣,٢ مجم (٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.40 (6H), 2.20 (1H), 2.49 (3H), 2.80 (1H), 2.92 (1H), 3.27 (2H), 3.37-3.51 (2H), 4.04 (1H), 5.33 (1H), 5.82 (1H), 6.09 (1H), 6.18 (1H), 6.34 (1H), 7.38 (1H), 7.57 (1H), 7.74 (1H), 7.80 (1H) ppm.

مثال 264

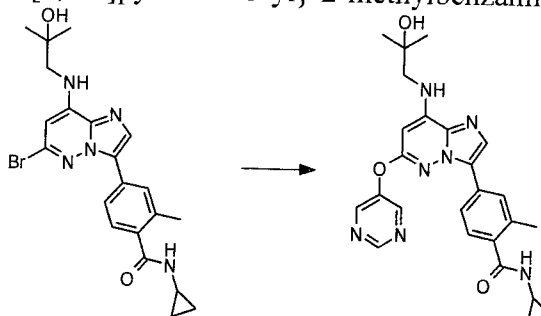
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 6-methylpyridin-3-ol لإعطاء ٥ بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٤,٥ مجم (٣٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.19 (6H), 2.14 (3H), 2.51 (3H), 2.80 (1H), 3.32 (2H), 4.76 (1H), 6.23 (1H), 7.02 (1H), 7.19 (1H), 7.37 (1H), 7.64 (1H), 7.68 (1H), 7.73 (1H), 7.94 (1H), 8.22 (1H), 8.43 (1H) ppm.
مثال 265

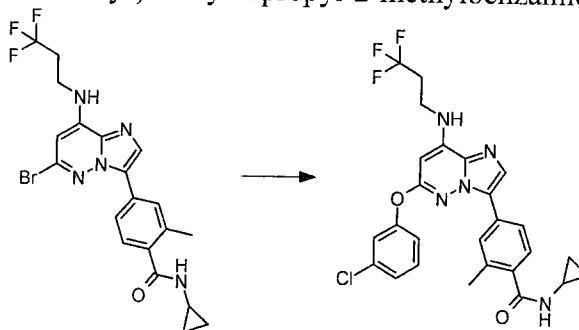
١٠ N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyrimidin-5-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٢٠٠ مجم (٤٣٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام pyrimidin-5-ol لإعطاء ١٥ بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٤,٦ مجم (١٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.48 (6H), 2.30 (3H), 2.92 (1H), 3.35 (2H), 4.81 (1H), 5.87 (1H), 6.41 (1H), 6.62 (1H), 7.23 (1H), 7.45 (1H), 7.51 (1H), 7.58 (1H), 8.52 (2H), 9.05 (1H) ppm.

4-{6-(3-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

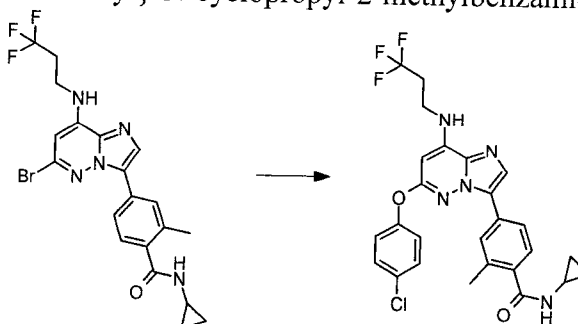


٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-chlorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٣,٩ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 2.34 (3H), 2.58 (2H), 2.90 (1H), 3.68 (2H), 5.82 (1H), 5.89 (1H), 5.97 (1H), 7.15 (1H), 7.25 (1H), 7.27 (1H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 7.74 (1H) ppm.

مثال 267

4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

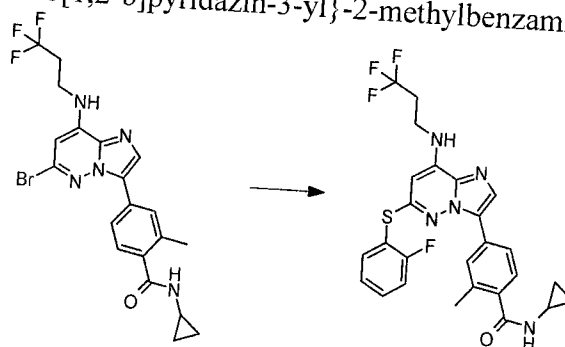


١٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-chlorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٦ مجم (١٢,٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.61$ (2H), 0.88 (2H), 2.33 (3H), 2.57 (2H), 2.90 (1H), 3.68 (2H), 5.83 (1H), 5.89 (1H), 5.96 (1H), 7.19 (2H), 7.25 (1H), 7.40 (2H), 7.58 (1H), 7.72 (1H), 7.73 (1H) ppm.

مثال 268

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

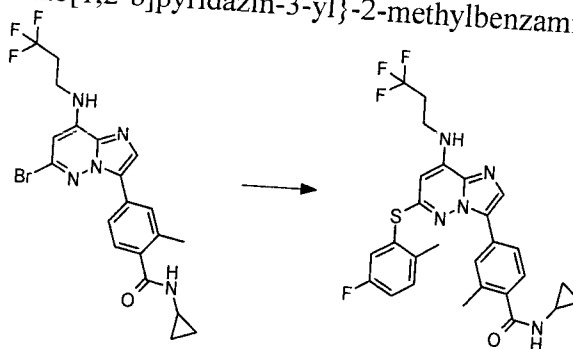


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣١,٨ مجم (٣٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.62$ (2H), 0.90 (2H), 2.37 (3H), 2.51 (2H), 2.92 (1H), 3.60 (2H), 5.83 (1H), 5.89 (1H), 5.94 (1H), 7.16 (1H), 7.20 (1H), 7.25 (1H), 7.51 (1H), 7.56 (1H), 7.59 (1H), 7.66 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 269 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

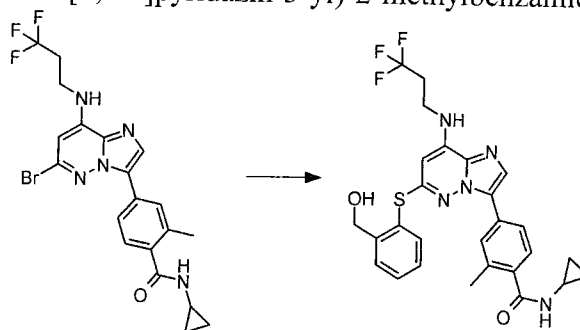


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 5-fluoro-2-methylbenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,١ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.39 (3H), 2.40 (3H), 2.50 (2H), 2.92 (1H), 3.59 (2H), 5.86 (1H), 5.89 (1H), 5.93 (1H), 7.10 (1H), 7.19 (1H), 7.31 (1H), 7.38 (1H), 7.57 (1H), 7.60 (1H), 7.71 (1H) ppm.

مثال 270

N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide ١٠

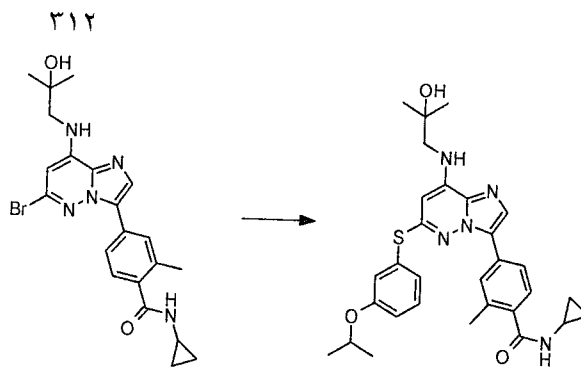


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (2-sulfanylphenyl)methanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٣ مجم (١٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.34 (3H), 2.51 (2H), 2.92 (1H), 3.61 (2H), 4.83 (2H), 5.86 (1H), 5.89 (1H), 5.94 (1H), 7.14 (1H), 7.41 (1H), 7.42 (1H), 7.50 (1H), 7.57 (1H), 7.65 (1H), 7.68 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 271

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl) sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

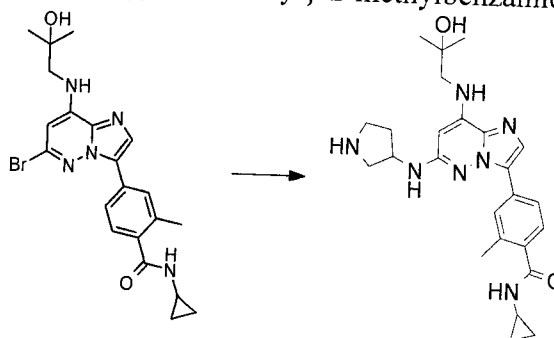


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-isopropoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٨,٥ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 1.18 (6H), 2.21 (3H), 2.78 (1H), 3.20 (2H), 4.58 (1H), 4.71 (1H), 6.21 (1H), 6.95-7.05 (2H), 7.08-7.16 (3H), 7.34 (1H), 7.71 (1H), 7.73 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 272

(RS)-N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyrrolidin-3-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



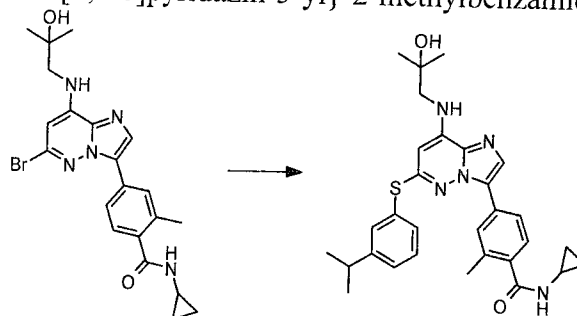
يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (RS)-pyrrolidin-3-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٨ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.16 (6H), 1.86 (1H), 2.15 (1H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.21 (2H), 3.28 (1H), 3.45 (1H), 3.53-3.65 (2H), 3.71 (1H),

4.27 (1H), 5.68 (1H), 6.36 (1H), 7.31 (1H), 7.78 (1H), 8.07 (1H), 8.10 (1H), 8.26 (1H), 8.29 (1H) ppm.

مثال 273

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-isopropylphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

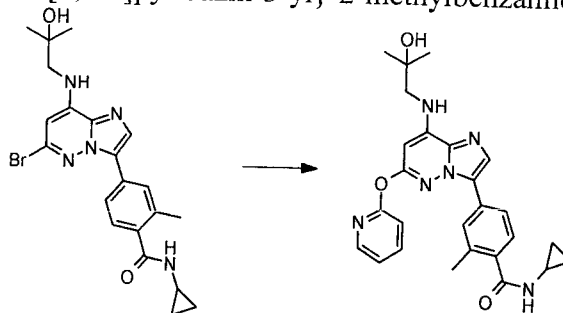


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-isopropylbenzene thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤ مجم (١٥٪) من مركب العنوان. ١٠

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.10 (6H), 1.14 (6H), 2.18 (3H), 2.78 (1H), 2.88 (1H), 3.18 (2H), 4.71 (1H), 6.18 (1H), 6.98 (1H), 7.08 (1H), 7.34-7.43 (3H), 7.45 (1H), 7.64 (1H), 7.71 (1H), 7.94 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 274

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-2-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٥

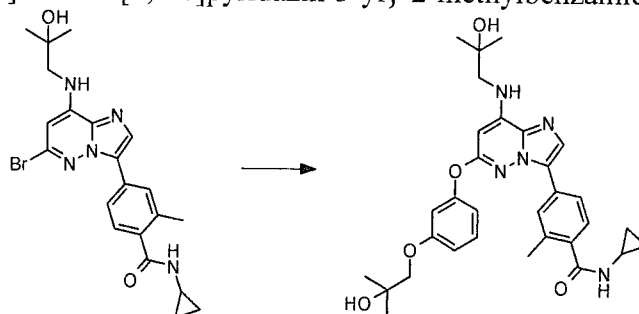


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام pyridin-2-ol لإعطاء
بعد تطور التفاعل والتقية ١١ مجم (١٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.14 (6H), 2.33 (3H), 2.79 (1H),
3.27 (2H), 4.73 (1H), 6.33 (1H), 6.47 (1H), 6.48 (1H), 7.21 (1H), 7.33 (1H), 7.54
(1H), 7.79 (1H), 7.82 (1H), 7.91 (1H), 8.03 (1H), 8.24 (1H) ppm. ٥
مثال 275

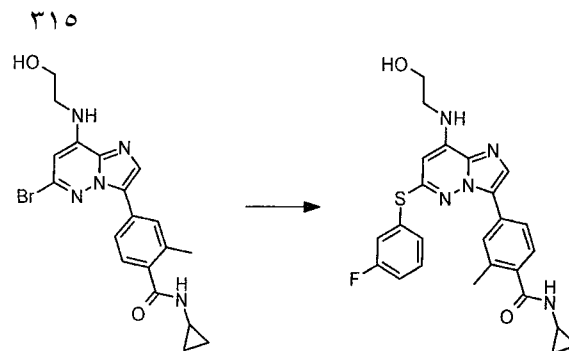
N-cyclopropyl-4-{6-[3-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenoxy]-8-[(2-hydroxy-2-
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



١٠ يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-{2-methyl-2-
[(triisopropylsilyl)oxy]propoxy}phenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢,٣ مجم
(٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.14 (6H), 1.15 (6H), 2.14 (3H), ١٥
2.76 (1H), 3.27 (2H), 3.66 (2H), 4.59 (1H), 4.74 (1H), 6.14 (1H), 6.76-6.86 (3H),
6.97 (1H), 7.16 (1H), 7.31 (1H), 7.70 (1H), 7.79 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm.
مثال 276

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxyethyl)amino]
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

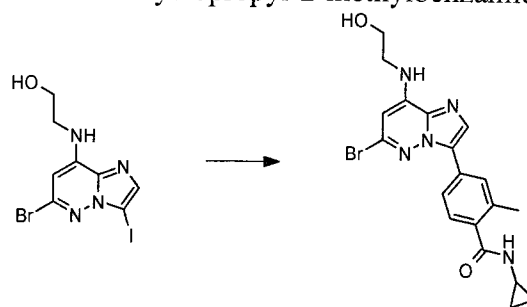


يتحول ٧٥ مجم (١٧٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxyethyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 276a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء ٥ بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,٥ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 2.20 (3H), 2.78 (1H), 3.33 (2H), 3.57 (2H), 4.82 (1H), 6.19 (1H), 7.12 (1H), 7.33 (1H), 7.38-7.54 (4H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H) ppm.

المثال الوسطي 276a

4-{6-bromo-8-[(2-hydroxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



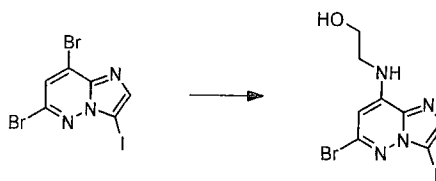
يتحول ١,٩٨ جم (٥,١٧ مللى جزىء جرامى) 2-[(6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-b]

pyridazin-8-yl)amino]ethanol المحضر طبقا للمثال الوسطى 276b بالتشابه مع

١٥ المثل الوسطي 1a باستخدام N-cyclopropyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٢٧ مجم (٥١%) من مركب العنوان.

المثال الوسطى 276b

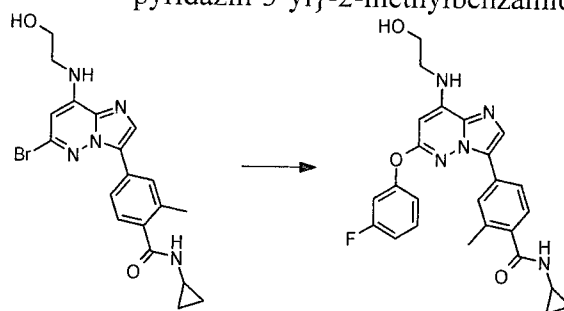
2-[(6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino]ethanol



يتحول ٢,٥٠ جم (٦,٢١ مللي جزيء جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيط 96c بالتشابه مع المثال الوسيط 1b باستخدام 2-aminoethanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٩٩ جم (٨١٪) من مركب العنوان.

مثال 277 هـ

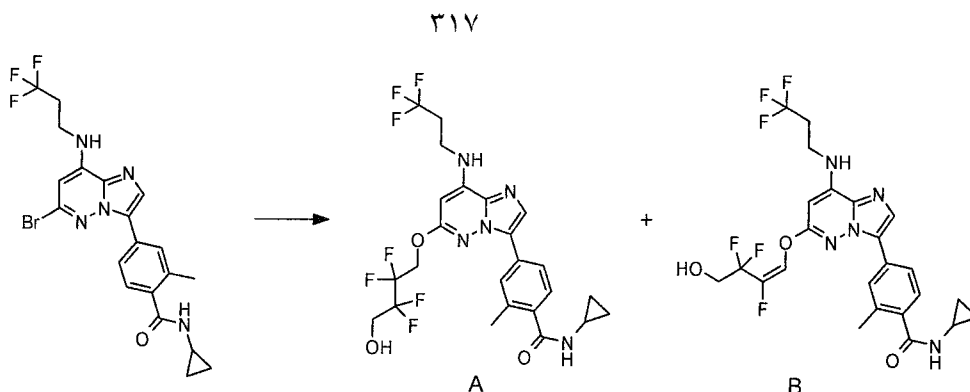
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٧٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxyethyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamid طبقا للمثال الوسيط 276a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٧,٢ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.38 (2H), 3.62 (2H), 4.84 (1H), 6.08 (1H), 7.07-7.20 (3H), 7.24 (1H), 7.41 (1H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm. مثال 278

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(2,2,3,3-tetrafluoro-4-hydroxybutoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide (A), N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[(1E)-2,3,3-trifluoro-4-hydroxybut-1-en-1-yl]oxy}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,2,3,3-tetrafluoro

butane-1,4-diol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥,٢ مجم (٤٪) من مركب العنوان A

و ٥,٣ مجم (٤٪) من مركب العنوان B.

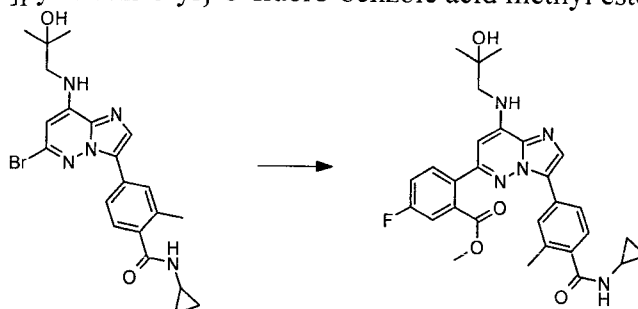
¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.65 (2H), 2.80 (1H), 3.56 (2H), 3.91 (2H), 4.91 (2H), 5.97 (1H), 6.00 (1H), 7.33 (1H), 7.60 (1H), 7.90 (1H), 7.92 (1H), 7.97 (1H), 8.27 (1H) ppm.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of B: δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 2.35 (3H), 2.66 (2H), 2.80 (1H), 3.59 (2H), 3.86 (2H), 5.92 (1H), 6.14 (1H), 7.33 (1H), 7.70 (1H), 7.84 (1H), 7.89 (1H), 7.97 (1H), 8.02 (1H), 8.28 (1H) ppm.

مثال 279

2-{3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}-5-fluoro-benzoic acid methyl ester ١٥



يتحول ٦٠٠ مجم (١,٣١ مللى جزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

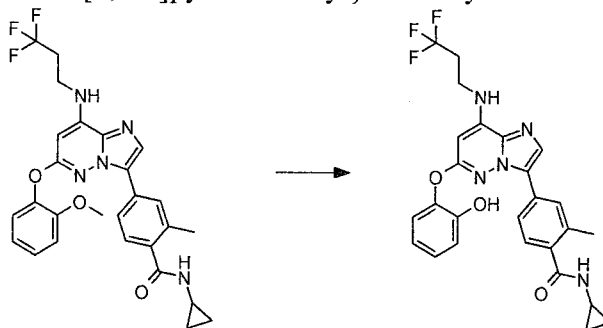
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-fluoro-2-(methoxy

tetrahydrofuran ١٩ مليلتر يضاف carbonyl)phenyl]boronic acid بعد تطور التفاعل يضاف ٢١,٨ مليلتر من محلول diazomethane إلى المنتج الخام ويبرد المعلق إلى ٣° مئوية. يضاف ٢١,٨ مليلتر من محلول diazomethane محضر طازجا في diethyl ether على دفعات خلال ساعتين. يزال المذيب وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٥٢,٧ مجم (٩%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.17 (6H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.33 (2H), 3.47 (3H), 4.75 (1H), 6.52 (1H), 6.96 (1H), 7.30 (1H), 7.51-7.59 (2H), 7.78 (1H), 7.92 (1H), 7.97 (1H), 8.04 (1H), 8.23 (1H) ppm. مثال 280

N-cyclopropyl-4-{6-(2-hydroxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

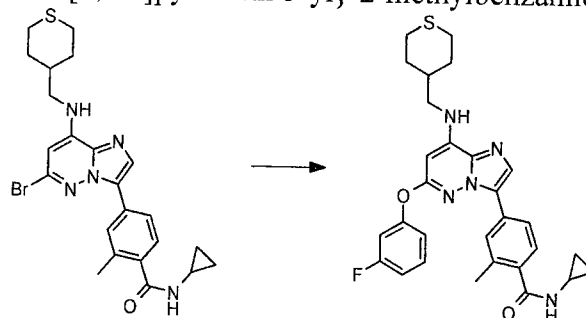


يسخن تحت إشعاع ميكروويف لمدة ٣٠ دقيقة عند ١٢٠° مئوية خليط من ٢٨ مجم (٥٣) ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-(2-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا

للمثال 223، ٤٤,٨ مجم sodium methanethiolate و ٣٥٠ ميكرو لتر N,N-dimethylformamide. يصب الخليط على ماء، يضبط الأس الهيدروجيني بين ٧ و ٨ بإضافة ammonium chloride ويستخلص مع خليط من dichloromethane و methanol. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ١١,٥ مجم (٤٠%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 2.09 (3H), 2.68 (2H), 2.76 (1H), 3.59 (2H), 6.08 (1H), 6.83 (1H), 6.97 (1H), 7.05-7.17 (3H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 7.75 (1H), 7.90 (1H), 8.18 (1H), 9.53 (1H) ppm. مثال 281

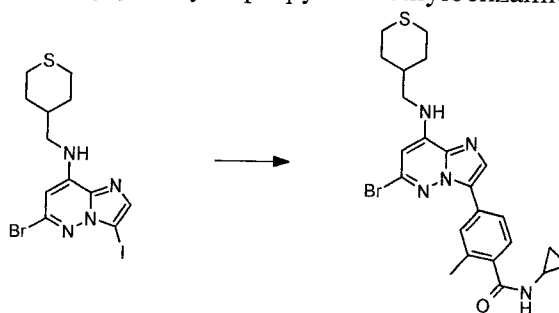
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluoro phenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٣,٧ مجم (٤٠%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.32 (2H), 1.78 (1H), 2.04 (2H), 2.17 (3H), 2.59 (4H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 6.09 (1H), 7.15 (2H), 7.18 (1H), 7.27 (1H), 7.50 (1H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 7.78 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm. ١٠
المثال الوسيطى 281a

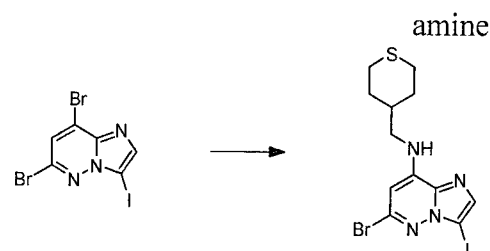
4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٢,٢٢ جم (٤,٩٠ مللي جزيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٤٩ جم (٥٥%) من مركب العنوان.

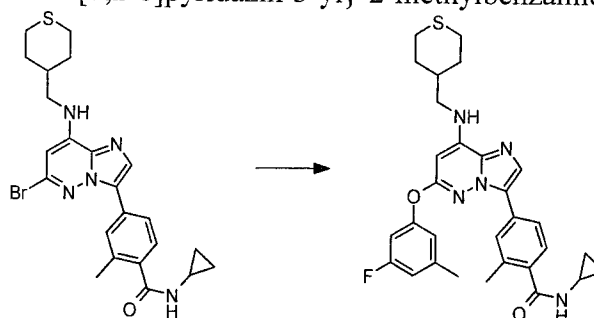
٢٠ المثال الوسيطى 281b

6-bromo-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-



يتحول ٢,٣١ جم (٥,٧٥ مللي جزئي جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 1- (tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢,٢٣ جم (٨١٪) من مركب العنوان. مثال 282

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

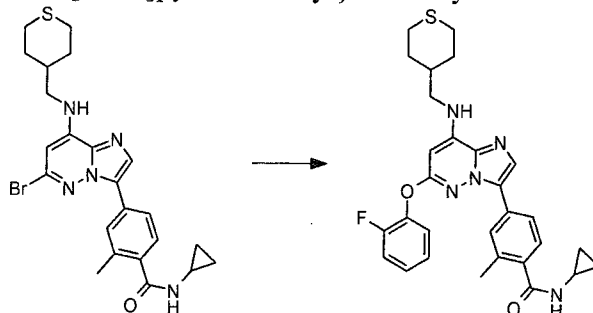


يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,١ مجم (١٦٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.32 (2H), 1.77 (1H), 2.04 (2H), 2.18 (3H), 2.34 (3H), 2.59 (4H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 6.07 (1H), 6.96 (1H), 6.97 (1H), 7.04 (1H), 7.20 (1H), 7.68-7.74 (2H), 7.80 (1H), 7.93 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 283 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



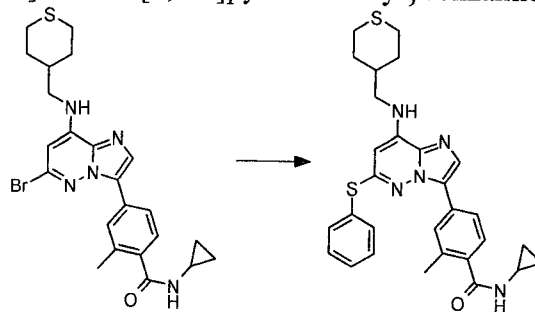
يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٦,٦ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.66 (2H), 1.33 (2H), 1.80 (1H), 2.06 (2H), 2.11 (3H), 2.60 (4H), 2.78 (1H), 3.23 (2H), 6.16 (1H), 7.13 (1H), 7.30 (1H), 7.37 (1H), 7.43 (1H), 7.47 (1H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 7.74 (1H), 7.93 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 284

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



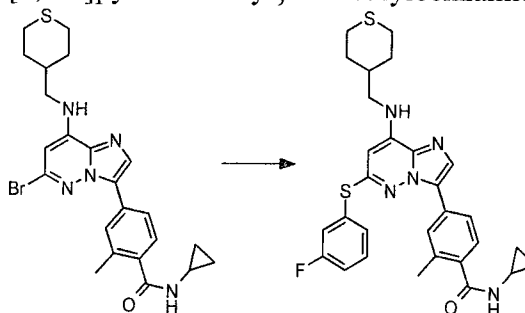
يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٥,٣ مجم (٥٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.22 (2H), 1.60 (1H), 1.91 (2H), 2.21 (3H), 2.52 (4H), 2.78 (1H), 3.08 (2H), 5.99 (1H), 7.10 (1H), 7.44-7.53 (3H), 7.59-7.73 (5H), 7.91 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 285

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



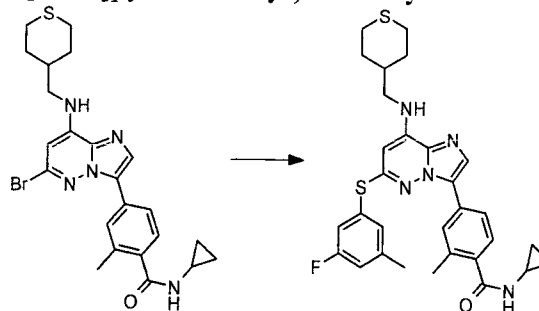
يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٨ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.23 (2H), 1.64 (1H), 1.93 (2H), 2.21 (3H), 2.53 (4H), 2.79 (1H), 3.11 (2H), 6.10 (1H), 7.13 (1H), 7.34 (1H), 7.44 (1H), 7.48-7.54 (2H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 7.74 (1H), 7.93 (1H), 8.25 (1H) ppm.

مثال 286 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

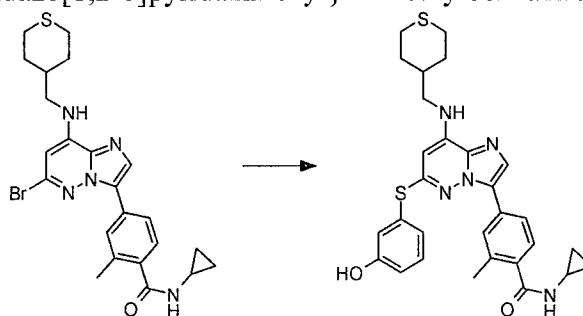
thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-

3-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام
fluoro-5-methylbenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,١ مجم (١٠%) من
مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.23 (2H), 1.62 (1H), 1.92 (2H),
2.21 (3H), 2.31 (3H), 2.52 (4H), 2.79 (1H), 3.11 (2H), 6.07 (1H), 7.14 (1H), 7.17
(1H), 7.26-7.32 (2H), 7.68-7.76 (3H), 7.93 (1H), 8.25 (1H) ppm.

مثال 287

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



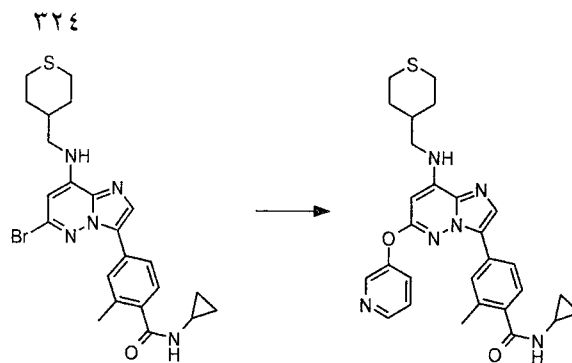
يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-
3-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام
methoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤ مجم (١٢%) من مركب
العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.22 (2H), 1.58 (1H), 1.90 (2H),
2.24 (3H), 2.52 (4H), 2.79 (1H), 3.07 (2H), 5.95 (1H), 6.86 (1H), 6.96 (1H), 7.01
(1H), 7.17 (1H), 7.26 (1H), 7.69 (1H), 7.73-7.80 (2H), 7.92 (1H), 8.24 (1H), 9.76
(1H) ppm.

مثال 288

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-3-yloxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام

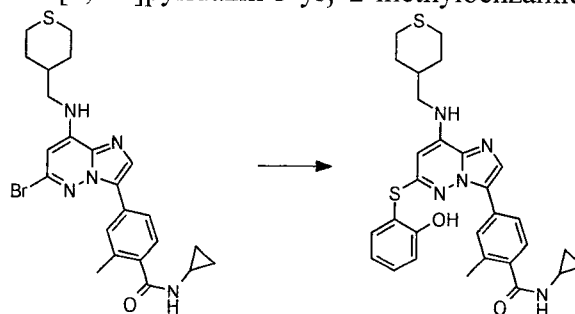
pyridin-3-ol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٥,٢ مجم (٣١٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.30 (2H), 1.76 (1H), 2.02 (2H), 2.12 (3H), 2.57 (4H), 2.76 (1H), 3.20 (2H), 6.13 (1H), 7.13 (1H), 7.51 (1H), 7.60 (1H), 7.68 (1H), 7.76 (1H), 7.80 (1H), 7.90 (1H), 8.21 (1H), 8.48 (1H), 8.57 (1H)

ppm.

مثال 289 ١٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام

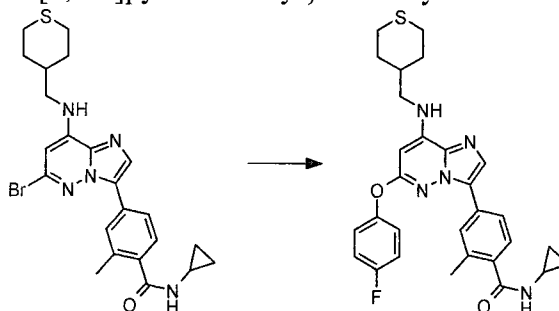
methoxybenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٠,٩ مجم (٤٨٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.20 (2H), 1.57 (1H), 1.88 (2H), 2.23 (3H), 2.52 (4H), 2.79 (1H), 3.03 (2H), 5.86 (1H), 6.87 (1H), 6.98 (1H), 7.12 ٢٠

(1H), 7.34 (1H), 7.46 (1H), 7.60 (1H), 7.72 (1H), 7.74 (1H), 7.90 (1H), 8.23 (1H),
10.01 (1H) ppm.

مثال 290

N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



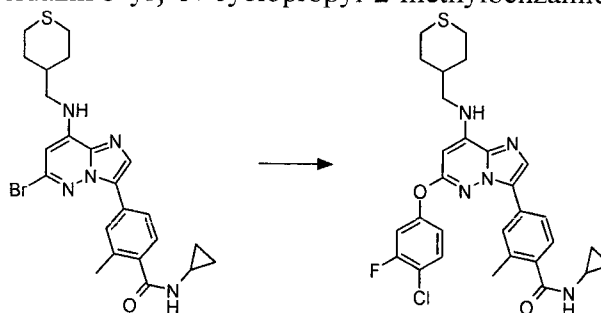
يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٥,٦ مجم (٥٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.29 (2H), 1.75 (1H), 2.02 (2H), 2.12 (3H), 2.56 (4H), 2.76 (1H), 3.19 (2H), 6.06 (1H), 7.15 (1H), 7.23-7.35 (4H), 7.63 (1H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 7.90 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 291

4-{6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

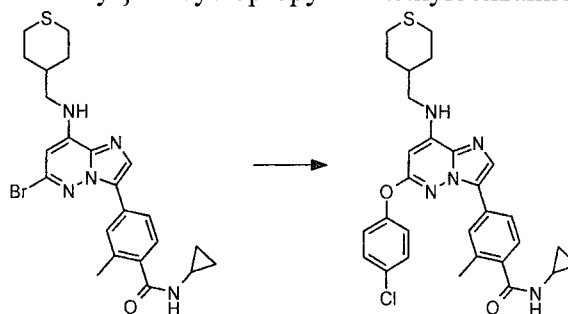
thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام ٢٠

chloro-3-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,٤ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.64$ (2H), 0.91 (2H), 1.54 (2H), 1.80 (1H), 2.20 (2H), 2.37 (3H), 2.65-2.79 (4H), 2.93 (1H), 3.26 (2H), 5.86 (1H), 5.87 (1H), 5.97 (1H), 7.04 (1H), 7.16 (1H), 7.30 (1H), 7.46 (1H), 7.62 (1H), 7.74 (2H) ppm.

مثال 292

4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



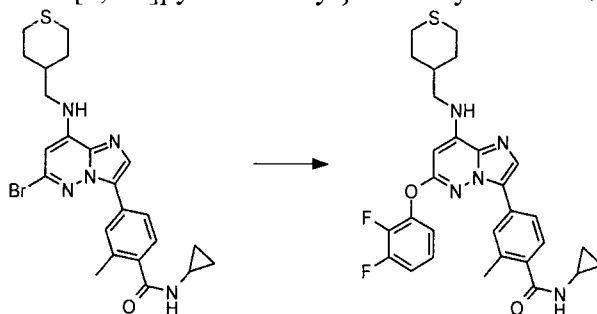
يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-chlorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٠,٧ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 0.46$ (2H), 0.63 (2H), 1.29 (2H), 1.75 (1H), 2.02 (2H), 2.12 (3H), 2.56 (4H), 2.77 (1H), 3.19 (2H), 6.07 (1H), 7.16 (1H), 7.31 (2H), 7.50 (2H), 7.62 (1H), 7.72 (2H), 7.90 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 293

N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



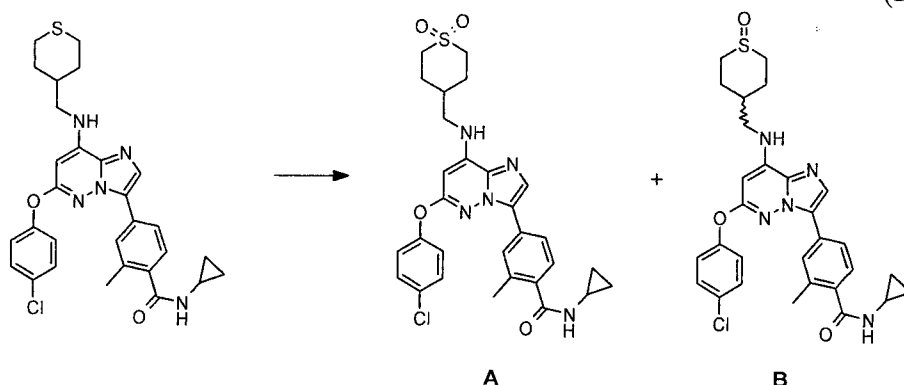
٢٠

يتحول ٧٥ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٩,١ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 1.52 (2H), 1.79 (1H), 2.19 (2H), 2.30 (3H), 2.61-2.79 (4H), 2.89 (1H), 3.25 (2H), 5.82 (1H), 5.92 (2H), 7.05-7.17 (3H), 7.22 (1H), 7.54 (1H), 7.68 (1H), 7.70 (1H) ppm.
مثال 294

4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl] amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide (A), 4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-{{[(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl] methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide (B) ١٠



إلى محلول من ٢٢,٤ مجم (٤١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-

[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 292 في ٣٢٧ ميكرو لتر

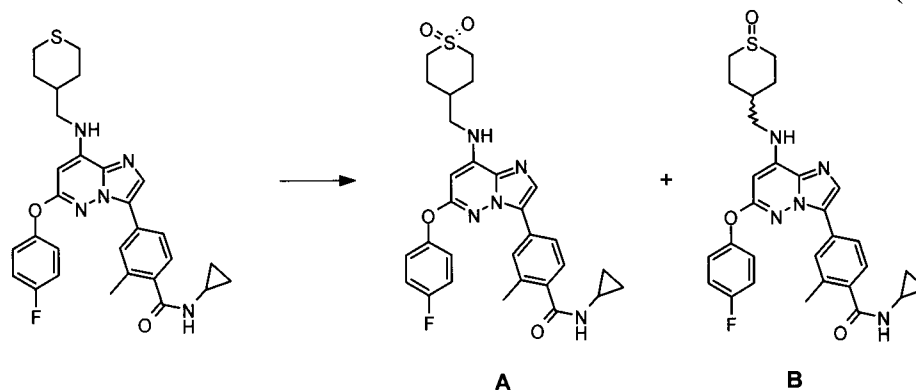
٢٠ trichloromethane يضاف ١٣,٧ مجم 3-chlorobenzenecarboxylic acid (٧٧٪) sodium hydrogencarbonate ويقلب الخليط عند ٢٣° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول مشبع وتزال المذيبات. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٩,١ مجم (٣٨٪) من مركب العنوان A و ٣,١ مجم (١٣٪) من خليط-cis/trans من مركبات العنوان B.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.66 (2H), 1.98-2.15 (3H), 2.12 (3H), 2.77 (1H), 2.97-3.15 (4H), 3.25 (2H), 6.16 (1H), 7.17 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (2H), 7.62 (1H), 7.72 (1H), 7.79 (1H), 7.91 (1H), 8.19 (1H) ppm.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of B: δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.65 (2H), 1.95-2.17 (3H), 2.12 (3H), 2.76 (1H), 2.96-3.16 (4H), 3.27 (2H), 6.17 (1H), 7.16 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (2H), 7.62 (1H), 7.72 (1H), 7.82 (1H), 7.91 (1H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 295

N-cyclopropyl-4-[8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(4-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-4-[6-(4-fluorophenoxy)-8-{{[(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide (B)



يتحول ٣٧ مجم (٧٠ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-

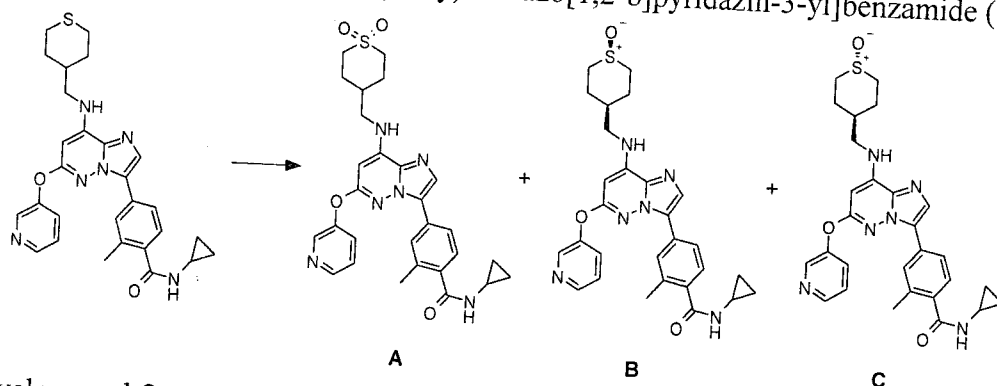
[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 290 بالتشابه مع المثال 294 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥.٢ مجم (١٣٪) من مركب العنوان A و ١.٧ مجم (٤٪) من خليط-cis/trans من مركبات العنوان B.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.66 (2H), 1.95-2.17 (3H), 2.12 (3H), 2.76 (1H), 2.97-3.16 (4H), 3.22 (2H), 6.15 (1H), 7.15 (1H), 7.23-7.36 (4H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 7.76 (1H), 7.90 (1H), 8.19 (1H) ppm.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of B: δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.38 (1H), 1.64-2.26 (5H), 2.12 (3H), 2.57 (2H), 2.67-2.88 (2H), 3.19 (2H), 6.11 (1H), 7.15 (1H), 7.22-7.35 (4H), 7.63 (1H), 7.68-7.77 (2H), 7.90 (1H), 8.19 (1H) ppm.

مثال 296

N-cyclopropyl-4-[8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{{[(cis)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide (B), N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{{[(trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide (C)



يتحول ١٧،١ مجم (٣٣ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-

3-yloxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}benzamide المحضر طبقا للمثال 288 بالتشابه مع المثال 294 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦،٧ مجم (٣٧٪) من مركب العنوان A، ٢،٤ مجم (١٢٪) من مركب العنوان B و ٣،١ مجم (١٦٪) من مركب العنوان C.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.96-2.11 (3H), 2.29 (2H), 2.32 (3H), 2.89 (1H), 3.04 (2H), 3.14 (2H), 3.37 (2H), 5.90 (1H), 5.92 (1H), 6.51 (1H), 7.24 (1H), 7.40 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 7.64 (1H), 7.72 (1H), 8.54 (1H), 8.61

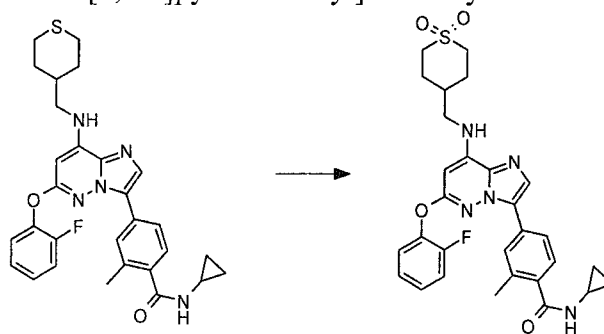
(1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.87-2.01 (3H), 2.24 (2H), 2.32 (3H), 2.48 (2H), 2.89 (1H), 3.10 (2H), 3.33 (2H), 5.89 (1H), 5.92 (1H), 6.02 (1H),

7.24 (1H), 7.39 (1H), 7.56 (1H), 7.62 (1H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 8.53 (1H), 8.60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of C: δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.57 (2H), 1.99 (1H), 2.29 (2H), 2.31 (3H), 2.68 (2H), 2.89 (1H), 3.30 (2H), 3.40 (2H), 5.87-5.92 (2H), 5.99 (1H), 7.23 (1H), 7.39 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 7.65 (1H), 7.71 (1H), 8.53 (1H), 8.60 (1H) ppm.
مثال 297

N-cyclopropyl-4-[8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(2-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide

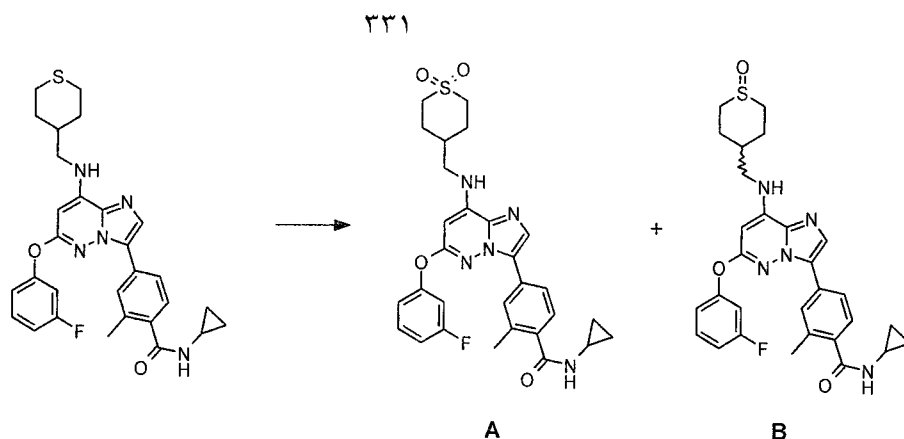


يتحول ١٩,٧ مجم (٣٧ ميكروجزيء جرامي) 6-(2-fluoro

phenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide
تطور التفاعل والتنقية ٩,٨ مجم (٤٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 1.94-2.08 (3H), 2.26 (3H), 2.28 (2H), 2.89 (1H), 3.02 (2H), 3.13 (2H), 3.36 (2H), 5.82 (1H), 5.94 (1H), 5.99 (1H), 7.17-7.33 (5H), 7.53 (1H), 7.68 (1H), 7.71 (1H) ppm.
مثال 298

N-cyclopropyl-4-[8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{{[(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide (B)



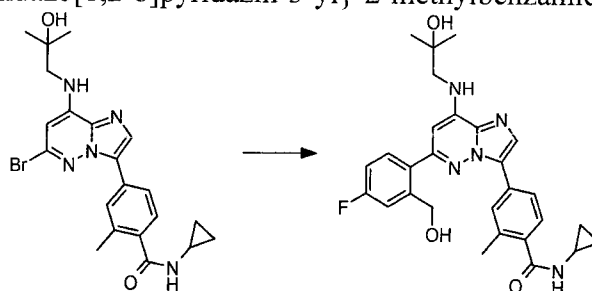
يتحول ٢٥,٥ مجم (٤٨ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide بالمحضر طبقاً للمثال 281 بالتشابه مع المثال 294 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٣ مجم (٤٣٪) من مركب العنوان A و ٥,٦ مجم (٢١٪) من خليط cis/trans- من مركبات العنوان B.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.93-2.08 (3H), 2.28 (2H), 2.33 (3H), 2.89 (1H), 3.02 (2H), 3.13 (2H), 3.35 (2H), 5.84 (1H), 5.86 (1H), 6.04 (1H), 6.95-7.09 (3H), 7.25 (1H), 7.39 (1H), 7.61 (1H), 7.72 (1H), 7.74 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 1.55 (1H), 1.89 (1H), 1.97 (1H), 2.15-2.31 (2H), 2.32 (3H), 2.47+2.67 (2H), 2.89 (1H), 3.08+3.39 (2H), 3.29 (2H), 5.84+5.87 (1H), 5.89 (1H), 6.13 (1H), 6.95-7.07 (3H), 7.25 (1H), 7.39 (1H), 7.61 (1H), 7.72 (1H), 7.74 (1H) ppm.

مثال 299

N-cyclopropyl-4-{6-[4-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



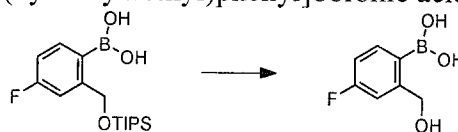
يتحول ٢٥٠ مجم (٥٤٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-fluoro-2-(hydroxy methyl)phenyl]boronic acid
التفاعل والتنقية ٢٣٩ مجم (٨٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.34 (3H), 2.79 (1H), 3.28 (2H), 4.65 (2H), 4.73 (1H), 5.31 (1H), 6.41 (1H), 6.97 (1H), 7.19 (1H), 7.32 (1H), 7.40 (1H), 7.53 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.26 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 299a

[4-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl]boronic acid

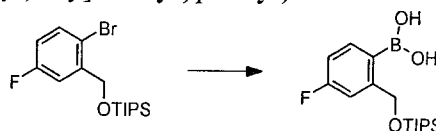


إلى محلول من ٢,٦٠ جم (٧,٩٧ مللي جزئى جرامى) (4-fluoro-2-[(triisopropylsilyl) oxy]methyl}phenyl]boronic acid ١٠

oxy]methyl}phenyl]boronic acid المحضر طبقا للمثال الوسيطى 299b فى ١٠ ملليلتر
dichloromethane يضاف ٦,١٤ ملليلتر trifluoroacetic acid ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة
عند ٢٣°مئوية. يزال المذيب وتبلور المادة المتخلقة من n-hexane لإعطاء ٦٨٢ مجم
(٥٠٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 299b ١٥

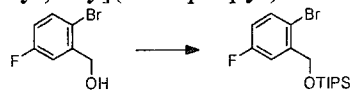
(4-fluoro-2-[(triisopropylsilyl)oxy]methyl}phenyl]boronic acid



إلى محلول من ٦ جم ١٦,٦ مللي جزئى جرامى) [(2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy] (triisopropyl)silane
tetrahydrofuran المحضر طبقا للمثال الوسيطى 299c فى ٦٠ ملليلتر
يضاف ٧,٣١ ملليلتر n-butyllithium (٢,٥ جزئى جرامى فى hexane) عند -٧٨°مئوية.
بعد ٢٠ دقيقة من التقليب يضاف ٥,٥٨ ملليلتر trimethyl borate ويستمر التقليب لمدة ٦٠
دقيقة إضافية. يترك الخليط ليهدأ إلى ٢٣°مئوية، يصب على محلول ammonium chloride
مشبع ويستخلص مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق
sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تنقى المادة المتخلقة بتحليل كروماتوجرافى
لإعطاء ٣,١٦ جم (٥٨٪) من مركب العنوان. ٢٥

المثال الوسيطى 299c

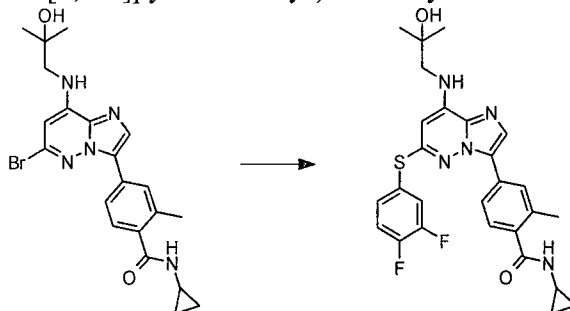
[(2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy](triisopropyl)silane



إلى محلول من ٥ جم (٢٤,٤ مللي جزئي جرامى) (2-bromo-5-fluorophenyl)methanol
 ٥ في ١٠٠ ملليلتر N,N-dimethylformamide يضاف ٢,٤٩ جم imidazole، ٦,٢٠ ملليلتر
 N,N-dimethylpyridin-4-amine ١,٤٩ جم، chloro(triisopropyl)silane، يغلى الخليط عند
 ٢٣٠°مئوية لمدة يومين. يضاف ماء ويستخلص الخليط مع ethyl acetate. تغسل الطبقة
 العضوية مع محلول ملحي وتجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى
 المادة المتخلطة بتحليل كروماتوجرافى لإعطاء ٨,١٧ جم (٩٣٪) من مركب العنوان.

١٠ مثال 300

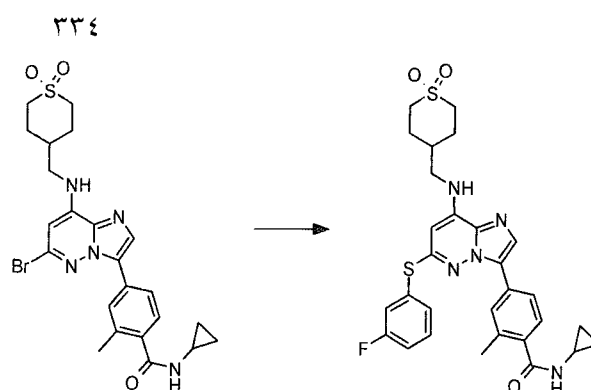
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)
 amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٢٠٠ مجم (٤٣٦ ميكروجزيء جرامى) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl
 ١٥ propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
 المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3,4-difluorobenzene
 thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,٨ مجم (٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD): δ = 0.62 (2H), 0.88 (2H), 1.33 (6H), 2.37 (3H), 2.89
 (1H), 3.22 (2H), 5.95 (1H), 6.13 (1H), 6.42 (1H), 7.17 (1H), 7.21 (1H), 7.35 (1H),
 7.47 (1H), 7.51 (1H), 7.52 (1H), 7.62 (1H) ppm. ٢٠
 مثال 301

N-cyclopropyl-4-(8-[[[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino]-6-
 [(3-fluorophenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide

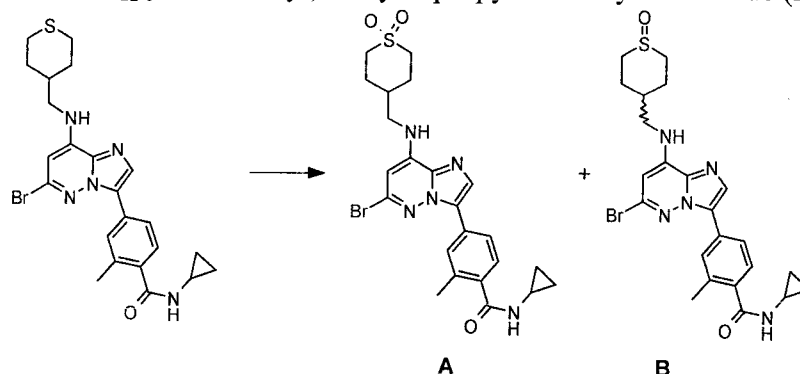


يتحول ٢٥ مجم (٤٧ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-{{(1,1-dioxido-2H-thiopyran-4-yl)methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 301a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٣ مجم (٤٨٪) من مركب العنوان. ٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.62 (2H), 1.94 (1H), 2.01 (2H), 2.20 (3H), 2.79 (1H), 2.96-3.11 (4H), 3.23 (2H), 6.25 (1H), 7.11 (1H), 7.34 (1H), 7.44 (1H), 7.49 (1H), 7.54 (1H), 7.65 (1H), 7.70 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (1H), 8.24 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 301a ١٠

4-(6-bromo-8-{{(1,1-dioxido-2H-thiopyran-4-yl)methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide (A), 4-(6-bromo-8-{{(cis/trans)-1-oxido-2H-thiopyran-4-yl)methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide (B)



يتحول ٣٢٨ مجم (٦٥٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-

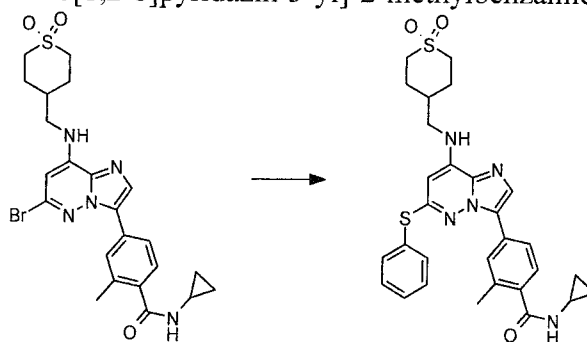
thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 281a بالتشابه مع المثال 294 لإعطاء بعد

تطور التفاعل والتنقية ١٦٧ مجم (٤٨٪) من مركب العنوان A و ١٢٨ مجم (٣٨٪) من

مركبات العنوان B.

مثال 302

N-cyclopropyl-4-[8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



يتحول ٢٥ مجم (٤٧ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-

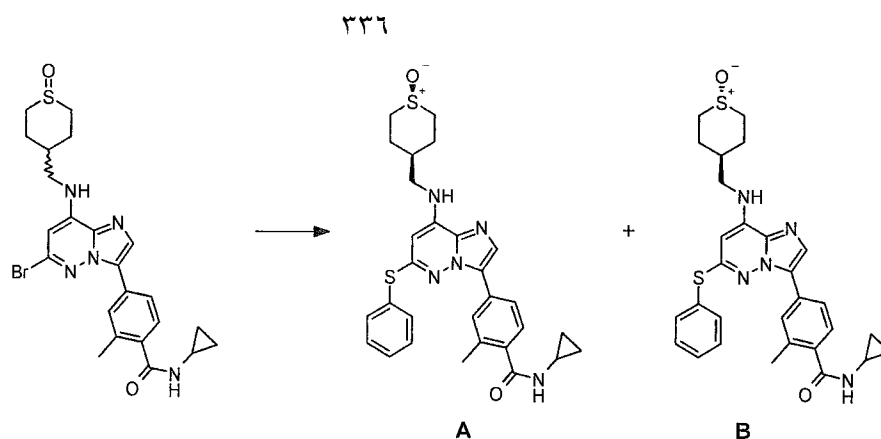
2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 301a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام

benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,١ مجم (٢٦٪) من مركب العنوان. ١٠

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.61 (2H), 1.91 (1H), 1.99 (2H), 2.19 (3H), 2.78 (1H), 2.96-3.12 (4H), 3.20 (2H), 6.15 (1H), 7.08 (1H), 7.44-7.53 (3H), 7.58-7.65 (3H), 7.69 (1H), 7.77 (1H), 7.93 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 303

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-({[(cis)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl}amino)-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide (A), N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-({[(trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl}amino)-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide (B) ١٥



يتحول ٢٥ مجم (٤٨ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-((1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-

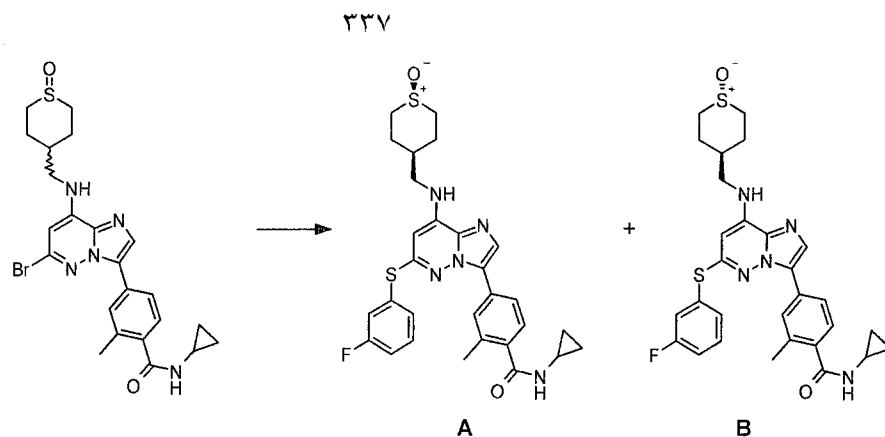
oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl}amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 301a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣,٧ مجم (١٤٪) من مركب العنوان A و ٢,٥ مجم (٩٪) من مركب العنوان B.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.62 (2H), 0.89 (2H), 1.75-1.88 (3H), 2.15 (2H), 2.38 (3H), 2.42 (2H), 2.91 (1H), 3.05 (2H), 3.19 (2H), 5.87 (1H), 5.89 (1H), 5.97 (1H), 7.20 (1H), 7.41-7.50 (3H), 7.61-7.686 (4H), 7.69 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.62 (2H), 0.89 (2H), 1.46 (2H), 1.83 (1H), 2.17 (2H), 2.39 (3H), 2.60 (2H), 2.92 (1H), 3.15 (2H), 3.34 (2H), 5.82 (1H), 5.85 (1H), 5.90 (1H), 7.21 (1H), 7.42-7.51 (3H), 7.61-7.68 (4H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 304

N-cyclopropyl-4-(6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-((1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-4-(6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-((1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide (B)



يتحول ٢٥ مجم (٤٨ ميكروجزيء جرامي) -1-((cis/trans)-6-bromo-8-((1-(cyclopropylamino)-2-methylbenzyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-

oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl} amino)cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 301a بالتشابه مع المثال

81 باستخدام 3-fluorobenzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٧,٤ مجم (٢٧٪) من

مركب العنوان A و ٤,٨ مجم (١٨٪) من مركب العنوان B.

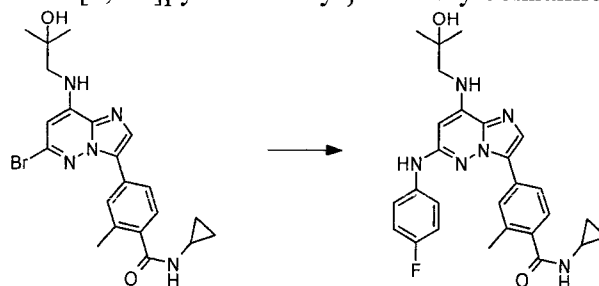
¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 1.74-1.89 (3H), 2.17 (2H), 2.40 (3H), 2.43 (2H), 2.92 (1H), 3.06 (2H), 3.22 (2H), 5.90 (1H), 5.92 (1H), 5.98 (1H), 7.15 (1H), 7.23 (1H), 7.35-7.44 (3H), 7.63 (1H), 7.65 (1H), 7.69 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.62 (2H), 0.90 (2H), 1.49 (2H), 0.87 (1H), 2.20 (2H), 2.40 (3H), 2.62 (2H), 2.92 (1H), 3.19 (2H), 3.35 (2H), 5.87 (2H), 5.93 (1H), 7.15 (1H), 7.24 (1H), 7.35-7.44 (3H), 7.64 (1H), 7.65 (1H), 7.70 (1H) ppm.

مثال 305

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يسخن إلى ١٦٠° مئوية تحت إشعاع ميكروويف لمدة ساعة واحدة خليط يشتمل على ٧٥

مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) -1-((cis/trans)-6-bromo-8-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-2-methylbenzyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-

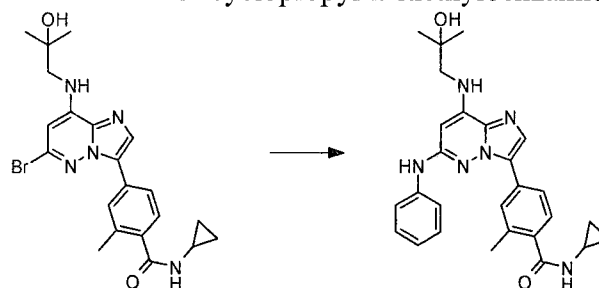
cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا

للمثال الوسيط 96a، ٣ مليلتر dimethyl sulfoxide، ١، ٦١ مجم 1,1'-binaphthalene-2,2'-
 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) مجم ٣٠، diylbis(diphenylphosphine)
 و ٥٥ مجم sodium 2-methylpropan-2-olate. يصب خليط التفاعل على ماء ويستخلص مع
 dichloromethane. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate. بعد الترشيح
 وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ١١،٣ مجم (١٤٪) من
 مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.81 (1H),
 3.15 (2H), 4.81 (1H), 5.85 (1H), 6.55 (1H), 7.10 (2H), 7.35 (1H), 7.65 (2H), 7.76
 (1H), 7.84 (1H), 8.04 (1H), 8.29 (1H), 8.94 (1H) ppm.

مثال 306 ١٠

4-{6-anilino-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-
 N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

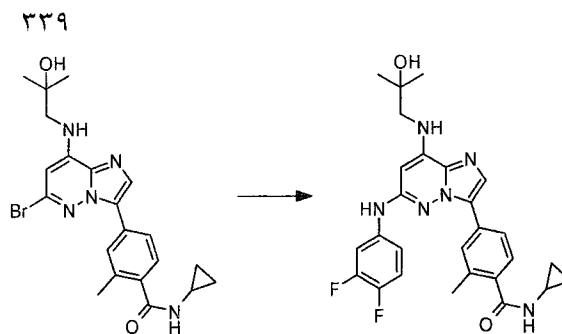


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl
 propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٥
 المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام aniline لإعطاء بعد
 تطور التفاعل والتفقية ١٥،٨ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.38 (3H), 2.81 (1H),
 3.16 (2H), 4.81 (1H), 5.89 (1H), 6.53 (1H), 6.90 (1H), 7.27 (2H), 7.34 (1H), 7.66
 (2H), 7.77 (1H), 7.85 (1H), 8.12 (1H), 8.30 (1H), 8.92 (1H) ppm. ٢٠

مثال 307

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)
 amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

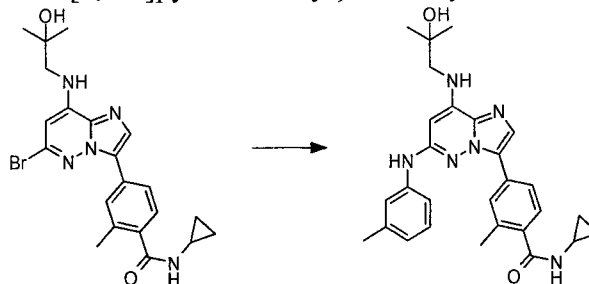


٥ يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3,4-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨,٣ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.80 (1H), 5.85 (1H), 6.65 (1H), 7.22 (1H), 7.31 (1H), 7.34 (1H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 7.91 (1H), 8.00 (1H), 8.30 (1H), 9.17 (1H) ppm.

مثال 308

١٠ N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

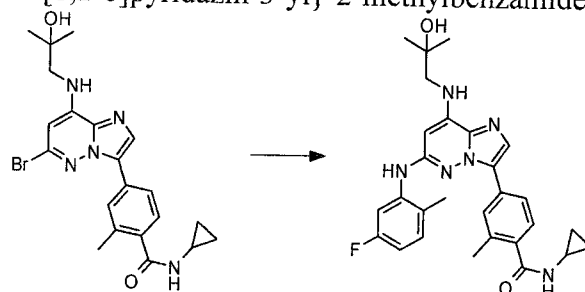


١٥ يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام m-toluidine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨,٣ مجم (١٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.25 (3H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.15 (2H), 4.81 (1H), 5.89 (1H), 6.51 (1H), 6.71 (1H), 7.14 (1H), 7.33 (1H), 7.40 (1H), 7.51 (1H), 7.77 (1H), 7.95 (1H), 8.01 (1H), 8.29 (1H), 8.83 (1H)

ppm. ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide e



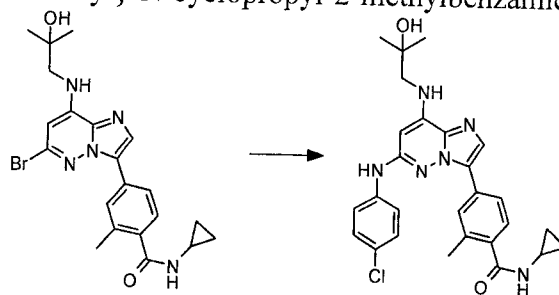
٥ يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-fluoro-2-methyl aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥,٩ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 1.19 (6H), 2.23 (3H), 2.26 (3H), 2.79 (1H), 3.17 (2H), 4.82 (1H), 6.15 (1H), 6.51 (1H), 6.74 (1H), 7.18 (1H), 7.23 (1H), 7.77-7.87 (3H), 7.95 (1H), 8.01 (1H), 8.25 (1H) ppm.

مثال 310

4-{6-[(4-chlorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



١٥ يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-chloroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٨,١ مجم (١٥٪) من مركب العنوان.

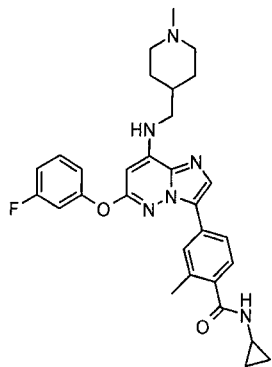
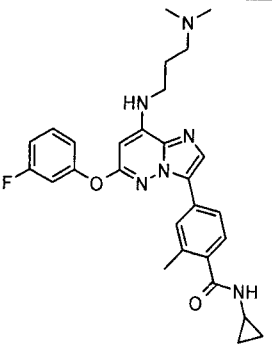
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.52 (2H), 0.67 (2H), 1.18 (6H), 2.38 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.80 (1H), 5.87 (1H), 6.60 (1H), 7.29 (2H), 7.37 (1H), 7.67 (2H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.02 (1H), 8.30 (1H), 9.08 (1H) ppm.

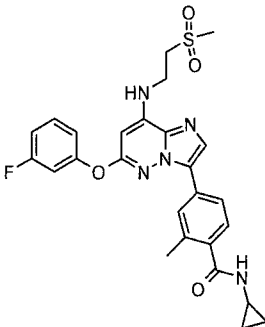
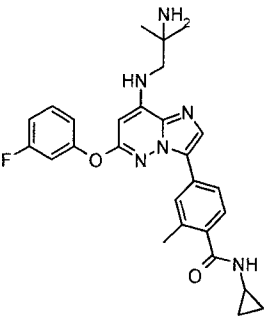
تحضر أمثلة المركب التالية بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف لأجل المثال 51 باستخدام

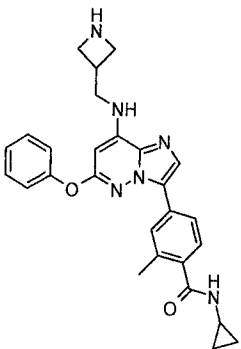
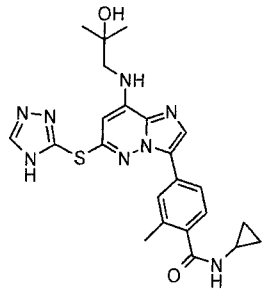
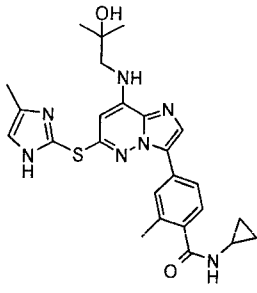
المركب الوسيط المناسب و alcohols، thiols، أو amines الملائمة [بيانات LC-MS مثل

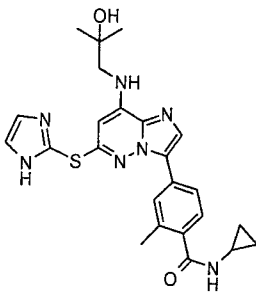
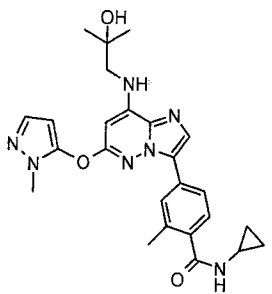
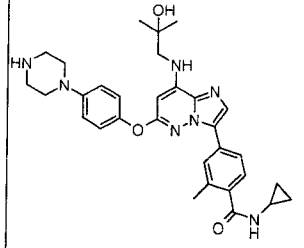
زمن الاستبقاء (RT بالدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملاحظة باستخدام طريقة LC-MS A ما

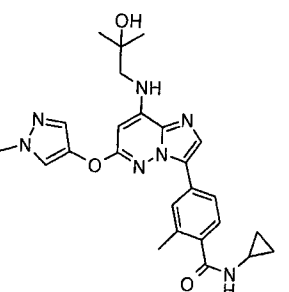
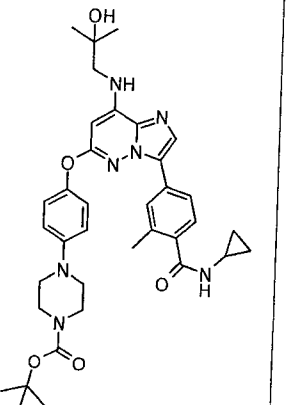
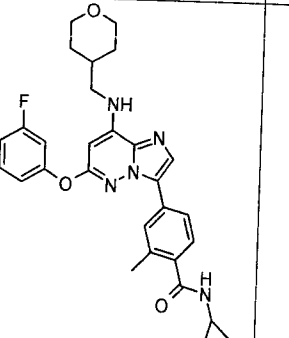
لم يذكر خلاف ذلك]:

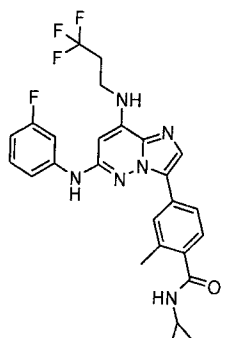
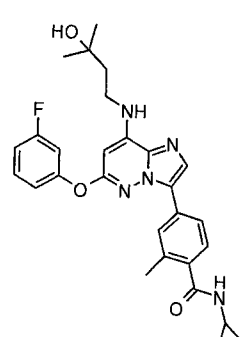
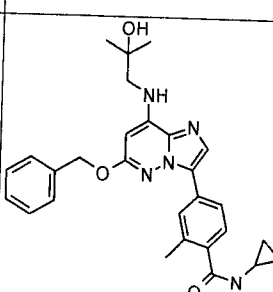
بيانات تحليلية	الاسم	البناء	المثال
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.33 (2H), 1.77 (3H), 2.14 (3H), 2.37 (2H), 2.40 (3H), 2.77 (1H), 3.05 (2H), 3.23 (2H), 6.10 (1H), 7.09 – 7.14 (2H), 7.16 (1H), 7.25 (1H), 7.47 (1H), 7.65 (1H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.91 (1H), 8.23 (1H), 8.26 (1H) ppm ٠,٩٥ = RT MW الموجد = ٥٢٩,٦ MW المحسوب = ٥٢٨,٦	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		311
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.62 (2H), 1.85 (2H), 2.14 (3H), 2.38 (6H), 2.63 (2H), 2.77 (1H), 3.36 (2H), 6.07 (1H), 7.08 – 7.15 (3H), 7.17 (1H),	N-cyclopropyl-4-[8-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl]-		312

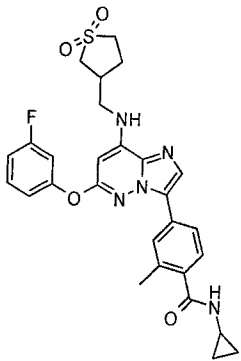
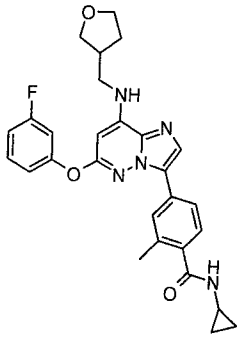
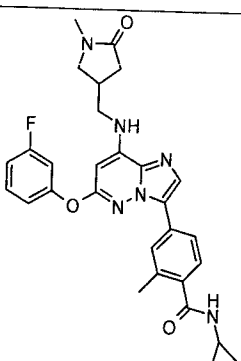
7.24 (1H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.92 (1H) ppm ٠,٩٣ = RT ٥٠٣,٦ = MW الموجد ٥٠٢,٦ = MW المحسوب	2-methylbenzamide		
١,١٢ = RT ٥٢٤,٦ = MW الموجد ٥٢٣,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		313
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.25 (6H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.50 (2H), 6.31 (1H), 7.12 (2H), 7.17 (1H), 7.24 (1H), 7.48 (1H), 7.67 (1H), 7.77 (1H), 7.95 (1H), 8.24 (1H), 8.36 (1H) ppm ٠,٩٤ = RT ٤٨٩,٦ = MW الموجد ٤٨٨,٦ = MW المحسوب	4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		314

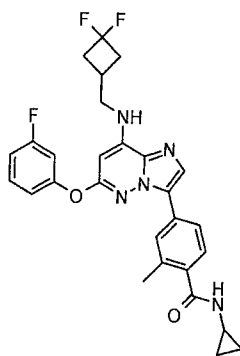
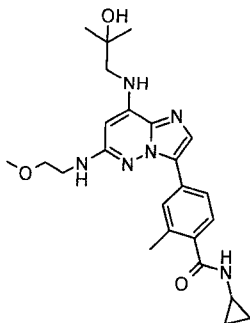
٠,٩٠ = RT ٤٦٩,٦ = MW الموجد ٤٦٨,٦ = MW المحسوب	4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		315
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.28 (3H), 2.79 (1H), 3.21 (2H), 6.28 (1H), 7.06 (1H), 7.23 (1H), 7.41 – 7.59 (2H), 7.68 (2H), 7.95 (1H), 8.27 (1H), 8.82 (1H) ppm ٠,٨٥ = RT ٤٧٩,٦ = MW الموجد ٤٧٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		316
٠,٧١ = RT ٤٩٢,٦ = MW الموجد ٤٩١,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		317

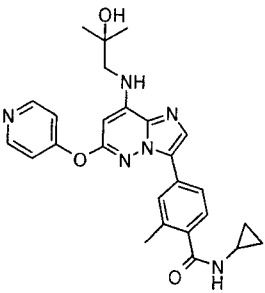
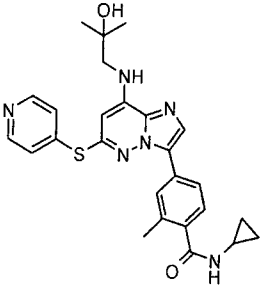
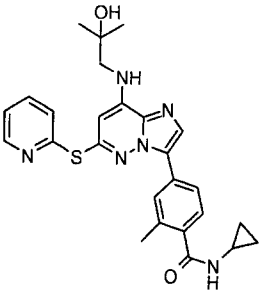
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.11 (6H), 2.29 (3H), 2.79 (1H), 3.19 (2H), 6.13 (1H), 7.00 (1H), 7.20 (1H), 7.69 (1H), 7.74 (1H), 7.94 (1H), 8.10 (2H), 8.24 (1H) ppm $\bullet, \gamma\gamma = \text{RT}$ $\epsilon\gamma\delta, \gamma = \text{الموجود MW}$ $\epsilon\gamma\gamma, \gamma = \text{المحسوب MW}$	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(1H-imidazol-2- ylsulfanyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}- 2-methylbenzamide		318
$\bullet, \gamma\gamma = \text{RT}$ $\epsilon\gamma\delta, \gamma = \text{الموجود MW}$ $\epsilon\gamma\delta, \gamma = \text{المحسوب MW}$	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-[(1-methyl-1H- pyrazol-5- yl)oxy]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		319
$\bullet, \delta\delta = \text{RT}$ $\delta\delta\delta, \gamma = \text{الموجود MW}$ $\delta\delta\delta, \gamma = \text{المحسوب MW}$	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-[4-(piperazin-1- yl)phenoxy]imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}- 2-methylbenzamide		320

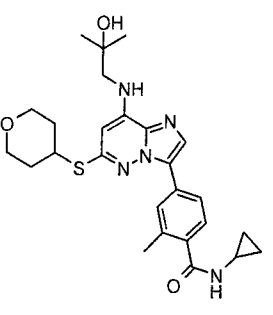
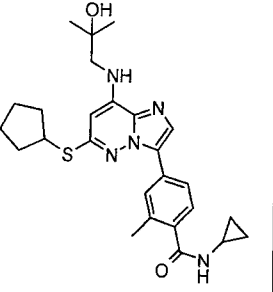
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.55 (2H), 0.78 (2H), 1.30 (6H), 2.28 (3H), 2.82 (1H), 3.19 (2H), 3.75 (3H), 5.73 (1H), 6.36 (1H), 6.78 (1H), 7.18 (2H), 7.33 (2H), 7.44 (2H), 7.58 (1H), 8.06 (1H) ppm ٠,٩٦ = RT ٤٧٦,٦ = MW الموجد ٤٧٥,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-[(1-methyl-1H- pyrazol-4- yl)oxy]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		321
١,٣٦ = RT ٦٦٦,٨ = MW الموجد ٦٦٥,٨ = MW المحسوب	tert-butyl 4-[4-({3-[4- (cyclopropyl carbamoyl)-3- methylphenyl]-8-[(2- hydroxy-2- methylpropyl)amino]i midazo[1,2-b] pyridazin-6-yl}oxy) phenyl]piperazine-1- carboxylate		322
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.46 (2H), 0.64 (2H), 1.21 (2H), 1.60 (2H), 1.93 (1H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.23 (2H), 3.27 (2H), 3.82 (2H), 6.09 (1H), 7.07 – 7.19 (3H), 7.25 (1H), 7.47 (1H), 7.66 (1H), 7.73 (1H), 7.76 (1H), 7.91	N-cyclopropyl-4-{6-(3- fluorophenoxy)-8- [(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylmethyl)amino] imidazo[1,2-b]		323

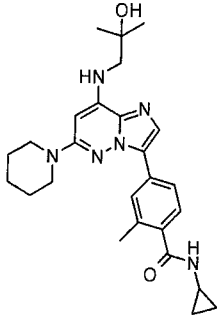
(1H), 8.22 (1H) ppm ١,٣٠ = RT ٥١٦,٩ = MW الموجد ٥١٥,٩ = MW المحسوب	pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.67 (2H), 2.80 (1H), 3.49 (2H), 5.82 (1H), 6.70 (1H), 7.21 – 7.40 (4H), 7.72 (1H), 7.78 (1H), 7.82 (1H), 8.05 (1H), 8.30 (1H), 9.21 (1H) ppm ١,٢٤ = RT ٥١٣,٥ = MW الموجد ٥١٢,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		324
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (2H), 0.87 (2H), 1.35 (6H), 1.94 (2H), 2.31 (3H), 2.89 (1H), 3.50 (2H), 5.88 (2H), 6.72 (1H), 6.93 – 7.09 (3H), 7.23 (1H), 7.36 (1H), 7.60 (1H), 7.70 (2H) ppm ١,٢٥ = RT ٥٠٤,٦ = MW الموجد ٥٠٥,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3-hydroxy-3-methylbutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		325
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.88 (2H), 1.39 (2H), 2.50 (3H), 2.93 (1H), 3.27 (2H), 5.35 (2H), 5.78 (1H), 5.95 (1H), 6.33 (1H), 7.32 – 7.51 (6H), 7.63 (1H), 7.84 (2H) ppm	4-{6-(benzyloxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]		326

١,١٩ = RT ٤٨٦,٦ = MW الموجود ٤٨٥,٦ = MW المحسوب	pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		
١,١٦ = RT ٥٥٠,٦ = MW الموجود ٥٤٩,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[8- {[(1,1-dioxido tetrahydrothiophen-3-yl)methyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy) imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		327
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.69 (1H), 2.12 (1H), 2.32 (3H), 2.68 (1H), 2.90 (1H), 3.32 (2H), 3.72 – 4.00 (4H), ppm ١,٢٥ = RT ٥٠٢,٦ = MW الموجود ٥٠١,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		328
١,١٢ = RT ٥٢٩,٦ = MW الموجود ٥٢٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]amino}		329

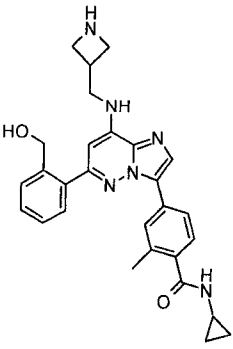
	imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl]-2- methylbenzamide		
¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 2.33 (3H), 2.39 (2H), 2.61 (1H), 2.71 – 2.95 (3H), 3.48 (2H), 5.87 (1H), 5.91 (1H), 6.27 (1H), 6.97 – 7.07 (3H), 7.25 (1H), 7.38 (1H), 7.60 (1H), 7.72 (2H) ppm ١,٣٨ = RT ٥٢٢,٦ = MW الموجد ٥٢١,٦ = MW المصوب	N-cyclopropyl-4-[8- {[(3,3-difluoro cyclobutyl)methyl] amino}-6-(3- fluorophenoxy)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl]- 2-methylbenzamide		330
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.52 (2H), 0.77 (2H, (2H), 1.28 (6H), 2.38 (3H), 2.81 (1H), 3.11 (2H), 3.28 (3H), 3.41 (2H), 3.51 (2H), 5.37 (1H), 5.92 (1H), 6.28 (1H), 7.15 (2H), 7.26 (1H), 7.44 (1H), 7.77 (1H), 7.80 (1H) ppm ٠,٨٣ = RT ٤٥٣,٦ = MW الموجد	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-[(2-methoxyethyl) amino]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		331

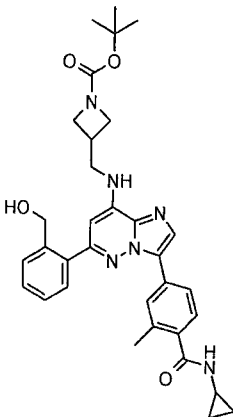
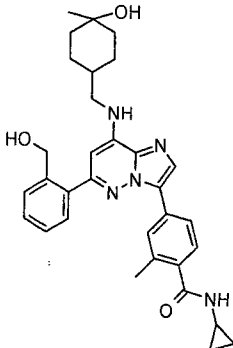
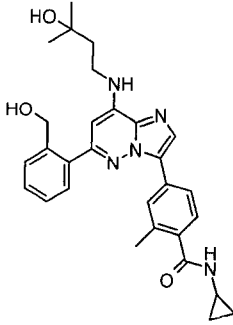
٤٥٢,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.56 (2H), 0.70 (2H), 1.22 (6H), 2.42 (3H), 2.85 (1H), 3.41 (2H), 4.82 (1H), 6.32 (2H), 6.69 (1H), 7.40 (1H), 7.42 (1H), 7.93 (1H), 8.01 (1H), 8.05 (1H), 8.32 (2H), 8.34 (1H) ppm ٠,٨٢ = RT ٤٧٣,٦ = MW الموجود ٤٧٢,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(pyridin-4- yloxy)imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		332
٨٧ = RT ٤٨٩,٦ = MW الموجود ٤٨٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(pyridin-4- ylsulfanyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}- 2-methylbenzamide		333
١,٠٥ = RT ٤٨٩,٦ = MW الموجود ٤٨٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(pyridin-2- ylsulfanyl)imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl}- 2-methylbenzamide		334

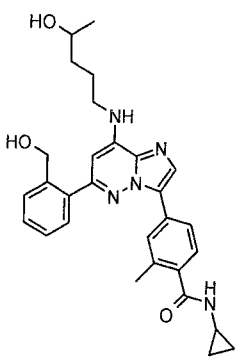
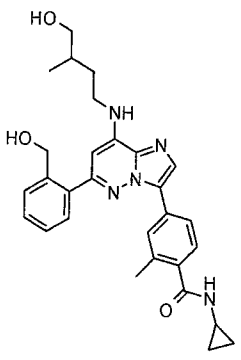
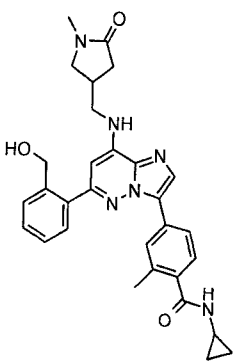
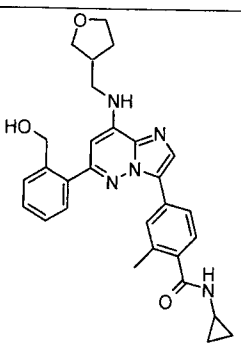
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.51 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 1.65 (2H), 2.06 (2H), 2.38 (3H), 2.81 (1H), 3.22 (2H), 3.47 (2H), 3.97 (2H), 4.71 (1H), 6.14 (1H), 6.84 (1H) 7.35 (1H), 7.92 (2H), 7.97 (1H), 8.28 (1H) ppm 1,09 = RT 496,7 = MW الموجد 495,7 = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(tetrahydro-2H- pyran-4-ylsulfanyl) imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		335
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 1.52 – 1.76 (6H), 2.20 (2H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.21 (2H), 4.00 (1H), 4.71 (1H), 6.13 (1H), 6.78 (1H), 7.33 (1H), 7.90 (1H), 7.95 (1H), 8.05 (1H), 8.28 (1H) ppm 1,31 = RT 480,7 = MW الموجد 479,7 = MW المحسوب	4-{6- (cyclopentylsulfanyl)- 8-[(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino] imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-N- cyclopropyl-2- methylbenzamide		336

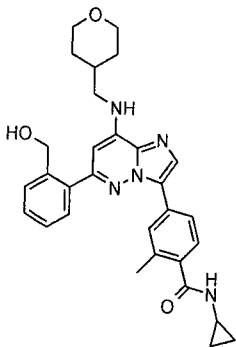
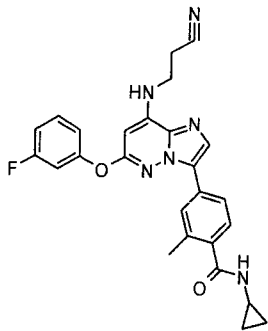
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.15 (6H), 1.58 (6H), 2.27 (4H), 2.35 (3H), 2.78 (1H), 3.23 (2H), 4.75 (1H), 6.07 (1H), 6.40 (1H), 7.33 (1H), 7.86 (1H), 7.98 (1H), 8.03 (1H), 8.27 (1H) ppm 1,08 = RT 463,6 = MW الموجد 462,6 = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8- [(2-hydroxy-2- methylpropyl)amino]- 6-(piperidin-1- yl)imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		337

تحضر أمثلة المركب التالية بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف لأجل المثال 101 باستخدام المركب الوسيط المناسب وكتلة تشييد boronic acid المناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT بالدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملاحظة باستخدام طريقة A LC-MS ما لم يذكر خلاف ذلك]:

المثال	البناء	الاسم	بيانات تحليلية
338		4-{8-[(azetidin-3- ylmethyl)amino]-6-[2- (hydroxymethyl) phenyl]imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-N- cyclopropyl-2- methylbenzamide	0,77 = RT 483,6 = MW الموجد 482,6 = MW المحسوب

١,٢٤ = RT ٥٨٣,٧ = MW الموجود ٥٨٢,٧ = MW المحسوب	tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropyl carbamoyl)-3-methylphenyl]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)methyl]azetidine-1-carboxylate		339
١,١٣ = RT ٥٤٠,٧ = MW الموجود ٥٣٩,٧ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-(8-[[4-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)methyl]amino}-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide		340
١,٠٥ = RT ٥٠٠,٦ = MW الموجود ٤٩٩,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8-[(3-hydroxy-3-methylbutyl)amino]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		341

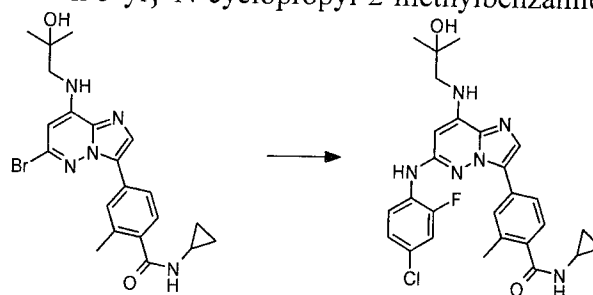
١,٠٣ = RT ٥٠٠,٦ = MW الموجد ٤٩٩,٦ = MW المحسوب	(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(4-hydroxypentyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		342
١,٠٤ = RT ٥٠٠,٦ = MW الموجد ٤٩٩,٦ = MW المحسوب	(RS)-N-cyclopropyl-4-{8-[(4-hydroxy-3-methylbutyl)amino]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		343
٠,٩٥ = RT ٥٢٥,٦ = MW الموجد ٥٢٤,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-(6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-{[(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide		344
١,٠٦ = RT ٤٩٨,٦ = MW الموجد ٤٩٧,٦ = MW المحسوب	(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		345

	imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.59 (2H), 0.86 (2H), 1.44 (2H), 1.78 (2H), 2.02 (1H), 2.47 (3H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 3.41 (2H), 4.02 (2H), 4.40 (2H), 6.17 (1H), 6.22 (1H), 6.38 (1H), 7.26 (2H), 7.38 (1H), 7.48 (2H), 7.60 (2H), 7.69 (2H) ppm ١,٠٩ = RT ٥١٢,٦ = MW الموجد ٥١١,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-[2- (hydroxymethyl) phenyl]-8-[(tetrahydro- 2H-pyran-4- ylmethyl)amino] imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		346
١,١٨ = RT ٤٧١,٥ = MW الموجد ٤٧٠,٥ = MW المحسوب ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 2.86 (2H), 3.65 (2H), 6.26 (1H), 7.07 – 7.20 (3H),	4-{8-[(2- cyanoethyl)amino]-6- (3-fluorophenoxy) imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-N- cyclopropyl-2- methylbenzamide		347

7.25 (1H), 7.49 (1H), 7.67 (1H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.94 (1H), 8.22 (1H) ppm.			

مثال 348

4-{6-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

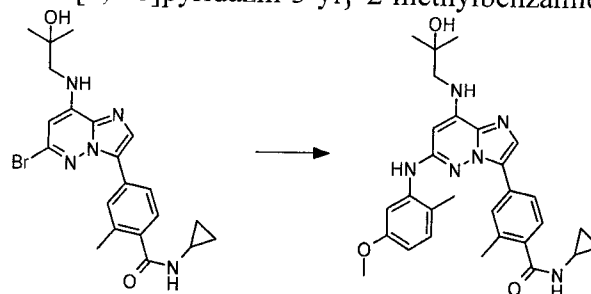
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-chloro-2-fluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣,١ مجم (٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.31 (3H), 2.79 (1H), 3.16 (2H), 4.79 (1H), 6.15 (1H), 6.59 (1H), 7.19 (1H), 7.31 (1H), 7.43 (1H), 7.77 (1H), 7.79 (1H), 7.95 (1H), 8.15 (1H), 8.27 (1H), 8.63 (1H) ppm.

مثال 348

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



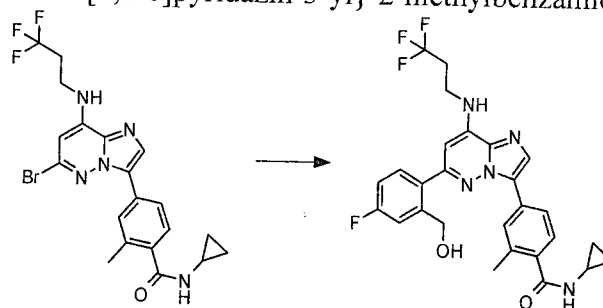
١٥

يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-methoxy-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,١ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.18 (6H), 2.17 (3H), 2.22 (3H), 2.78 (1H), 3.16 (2H), 3.62 (3H), 4.81 (1H), 6.04 (1H), 6.43 (1H), 6.56 (1H), 7.08 (1H), 7.20 (1H), 7.34 (1H), 7.80 (1H), 7.85 (1H), 7.88 (1H), 8.02 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 350

N-cyclopropyl-4-{6-[4-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



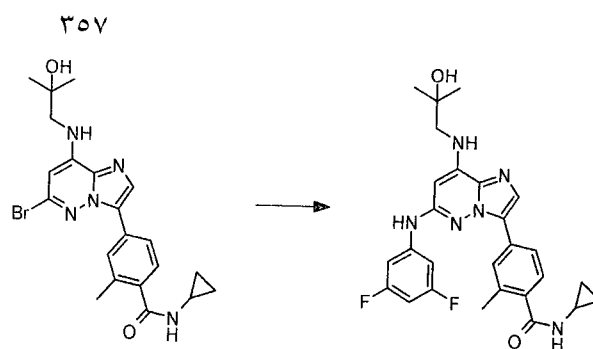
يتحول ٥٠ مجم (١٠٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenylboronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٤ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 2.34 (3H), 2.67 (2H), 2.79 (1H), 3.61 (2H), 4.65 (2H), 5.34 (1H), 6.36 (1H), 7.20 (1H), 7.33 (1H), 7.41 (1H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 8.01 (1H), 8.27 (1H) ppm.

مثال 351

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

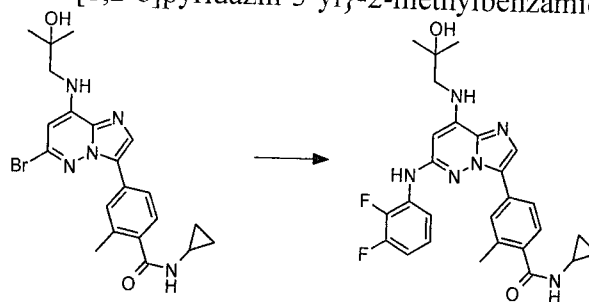


٥ يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3,5-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٩ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.35 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 4.80 (1H), 5.87 (1H), 6.67 (1H), 6.73 (1H), 7.30-7.39 (3H), 7.77 (1H), 7.79 (1H), 8.01 (1H), 8.31 (1H), 9.40 (1H) ppm.

مثال 352

١٠ N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

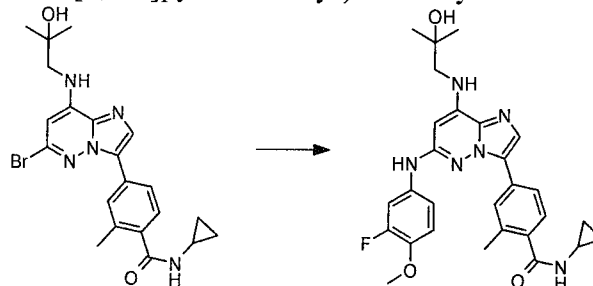


١٥ يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2,3-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٣ مجم (٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.30 (3H), 2.79 (1H), 3.17 (2H), 4.80 (1H), 6.16 (1H), 6.62 (1H), 7.02 (1H), 7.12 (1H), 7.28 (1H), 7.80 (2H), 7.92 (1H), 8.00 (1H), 8.27 (1H), 8.77 (1H) ppm.

مثال 353 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



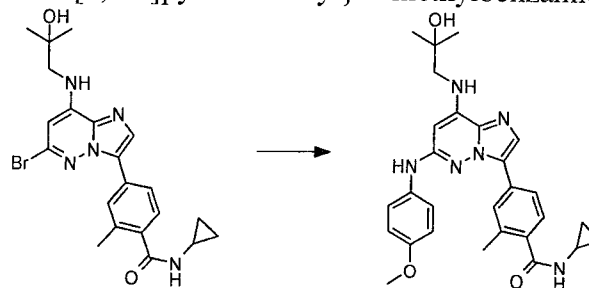
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٥
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-fluoro-4-methoxy
aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٨ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.35 (3H), 2.81 (1H),
3.15 (2H), 3.77 (3H), 4.80 (1H), 5.82 (1H), 6.55 (1H), 7.06 (1H), 7.21 (1H), 7.32
(1H), 7.70 (1H), 7.75 (1H), 7.83 (1H), 8.04 (1H), 8.29 (1H), 8.91 (1H) ppm. ١٠

مثال 354

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methoxyphenyl)
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl ١٥

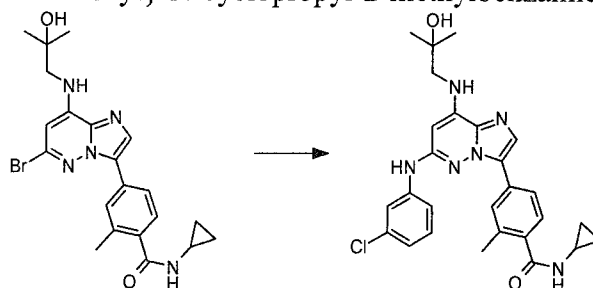
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-methoxyaniline
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١,٤ مجم (١٣٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.81 (1H), 3.14 (2H), 3.70 (3H), 4.80 (1H), 5.83 (1H), 6.46 (1H), 6.86 (2H), 7.33 (1H), 7.55 (2H), 7.75 (1H), 7.85 (1H), 8.10 (1H), 8.29 (1H), 8.71 (1H) ppm.

مثال 355

4-{6-[(3-chlorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]

pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-chloroaniline ١٠

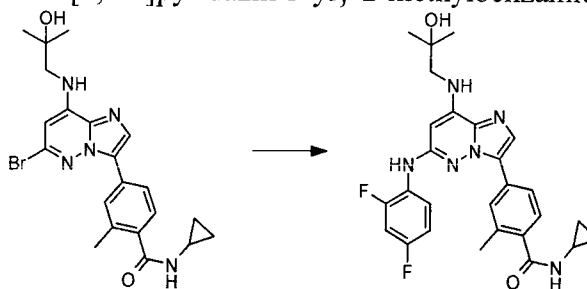
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٥,٤ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.80 (1H), 5.88 (1H), 6.64 (1H), 6.92 (1H), 7.27 (1H), 7.36 (1H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.83 (1H), 7.93 (1H), 7.95 (1H), 8.28 (1H), 9.15 (1H) ppm.

مثال 356 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(2,4-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



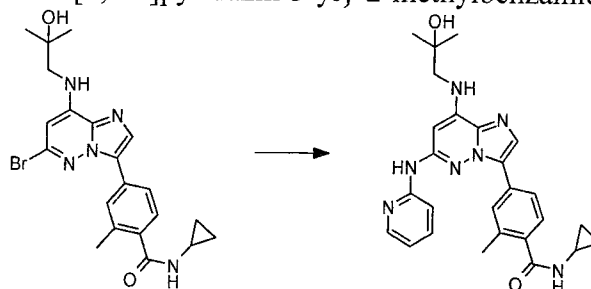
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2,4-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.28 (3H), 2.79 (1H), 3.14 (2H), 4.80 (1H), 6.06 (1H), 6.54 (1H), 7.04 (1H), 7.27 (1H), 7.30 (1H), 7.78 (1H), 7.79 (1H), 7.94 (1H), 7.99 (1H), 8.25 (1H), 8.48 (1H) ppm. ٥
مثال 357

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

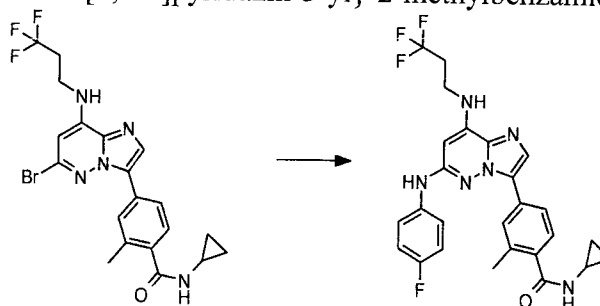


١٠ يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام pyridin-2-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,١ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.39 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.80 (1H), 6.27 (1H), 6.60 (1H), 6.91 (1H), 7.36 (1H), 7.69 (1H), 7.80 (1H), 7.86 (1H), 8.01 (1H), 8.08 (1H), 8.23 (1H), 8.31 (1H), 9.48 (1H) ppm. ١٥
مثال 358

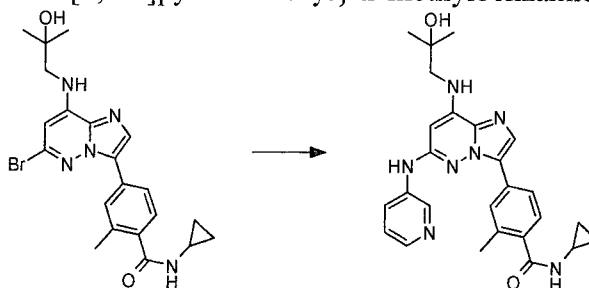
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٠,١ مجم (٢٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.66 (2H), 2.37 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 5.79 (1H), 7.11 (2H), 7.28 (1H), 7.35 (1H), 7.65 (2H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.04 (1H), 8.29 (1H), 8.98 (1H) ppm.
مثال 359

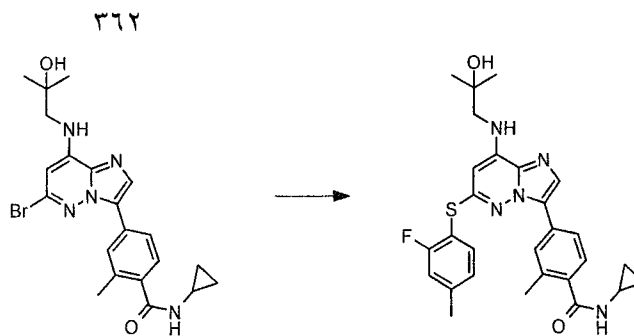
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام pyridin-2-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٦ مجم (١٣%) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.19 (6H), 2.39 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 4.82 (1H), 5.91 (1H), 6.66 (1H), 7.28 (1H), 7.34 (1H), 7.78 (1H), 7.81 (1H), 8.06 (1H), 8.11 (1H), 8.13 (1H), 8.31 (1H), 8.80 (1H), 9.13 (1H) ppm.
مثال 360

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-4-methylphenyl)sulfonyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

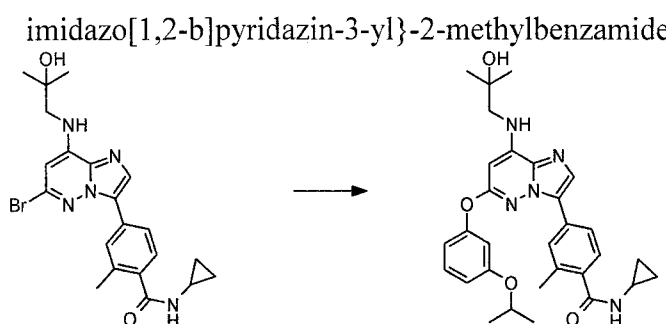


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methyl benzenethiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٣,٢ مجم (٤٨%) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.19 (3H), 2.39 (3H), 2.79 (1H), 3.24 (2H), 4.72 (1H), 6.29 (1H), 6.97 (1H), 7.00 (1H), 7.14 (1H), 7.25 (1H), 7.52 (1H), 7.57 (1H), 7.64 (1H), 7.93 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 361

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-isopropoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

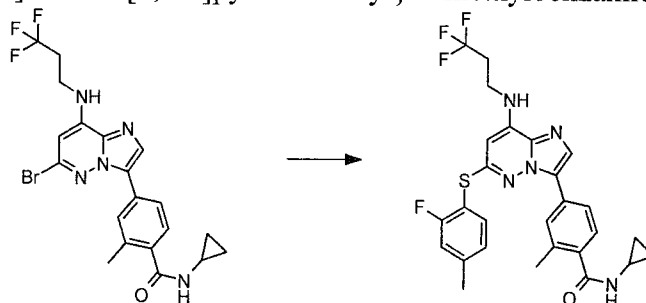


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-isopropoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٣,٣ مجم (٣٧%) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.15 (6H), 1.20 (6H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.27 (2H), 4.58 (1H), 4.74 (1H), 6.14 (1H), 6.73-6.83 (3H), 6.96 (1H), 7.15 (1H), 7.30 (1H), 7.70 (1H), 7.80 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 362 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-4-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر ٥

طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methylbenzene

thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٠,٣ مجم (٣٤٪) من مركب العنوان.

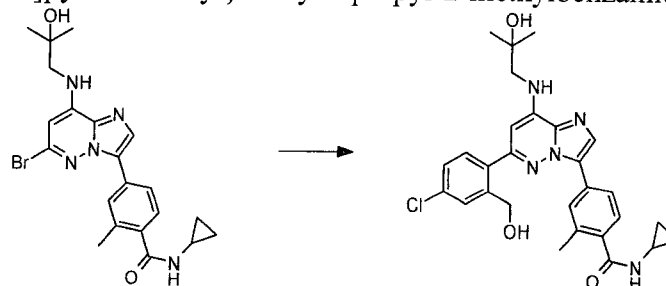
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.66 (2H), 2.19 (3H), 2.40 (3H), 2.64 (2H),

2.80 (1H), 3.55 (2H), 6.23 (1H), 7.01 (1H), 7.15 (1H), 7.26 (1H), 7.53 (1H), 7.57

(1H), 7.64 (1H), 7.66 (1H), 7.94 (1H), 8.25 (1H) ppm. ١٠

مثال 363

4-{6-[4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl ١٥

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-chloro-2-(hydroxy

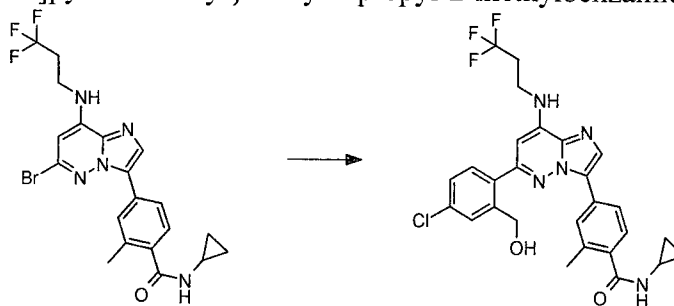
methyl)phenyl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٢,٥ مجم (٢٦٪) من

مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.33 (3H), 2.79 (1H), 3.31 (2H), 4.64 (2H), 4.73 (1H), 5.32 (1H), 6.42 (1H), 7.00 (1H), 7.32 (1H), 7.43 (1H), 7.51 (1H), 7.65 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 8.00 (1H), 8.26 (1H) ppm.

مثال 364

4-{6-[4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

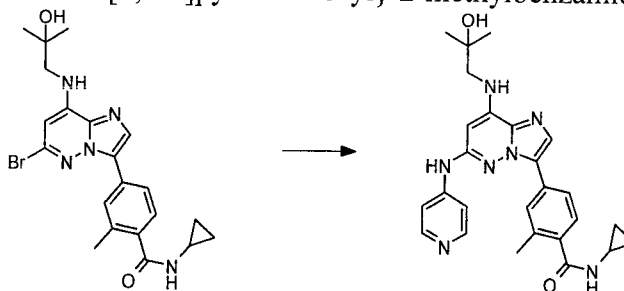
طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 1 باستخدام 4-chloro-2-(hydroxymethyl) phenyl]boronic acid

العنوان. بعد تطور التفاعل والتقية ١٥,٦ مجم (١٨٪) من مركب

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 2.33 (3H), 2.67 (2H), 2.79 (1H), 3.61 (2H), 4.64 (2H), 5.35 (1H), 6.37 (1H), 7.32 (1H), 7.43 (1H), 7.57 (1H), 7.65 (1H), 7.68 (1H), 7.91 (1H), 7.94 (1H), 8.01 (1H), 8.26 (1H) ppm.

مثال 365

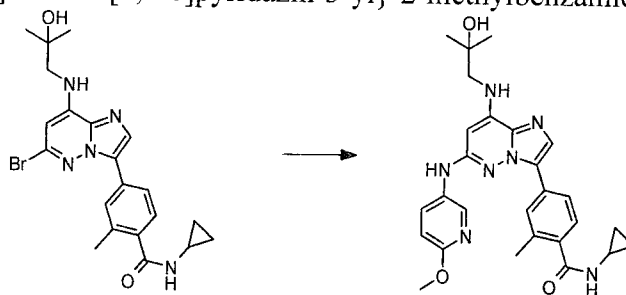
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-ylamino) imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام pyridin-4-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٧ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.67 (2H), 1.18 (6H), 2.40 (3H), 2.82 (1H), 3.18 (2H), 4.81 (1H), 5.95 (1H), 6.77 (1H), 7.38 (1H), 7.59 (2H), 7.81 (1H), 7.83 (1H), 8.06 (1H), 8.27-8.35 (3H), 9.45 (1H) ppm.
مثال 366

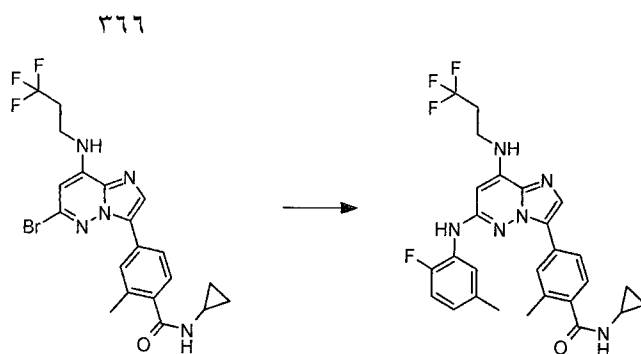
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٧ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.15 (2H), 3.79 (3H), 4.80 (1H), 5.83 (1H), 6.55 (1H), 6.77 (1H), 7.30 (1H), 7.76 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 8.09 (1H), 8.28 (1H), 8.45 (1H), 8.82 (1H) ppm.
مثال 367

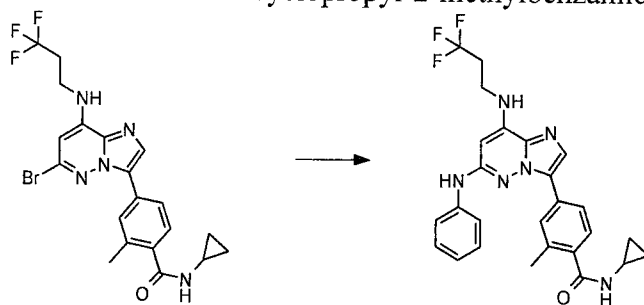
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠



٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-fluoro-5-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٨,٧ مجم (٢٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 2.23 (3H), 2.28 (2H), 2.68 (3H), 2.79 (1H), 3.48 (2H), 6.10 (1H), 6.79 (1H), 7.09 (1H), 7.24-7.32 (2H), 7.78 (1H), 7.87 (1H), 7.90 (1H), 7.94 (1H), 8.25 (1H), 8.47 (1H) ppm.
مثال 368

١٠ 4-{6-anilino-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



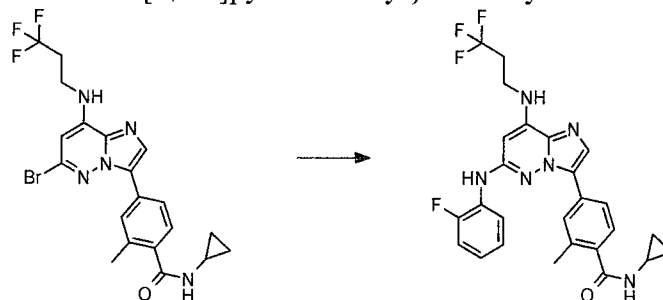
١٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢١,١ مجم (٢٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.38 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 5.84 (1H), 6.90 (1H), 7.23-7.31 (3H), 7.34 (1H), 7.66 (2H), 7.78 (1H), 7.84 (1H), 8.12 (1H), 8.30 (1H), 8.96 (1H) ppm.

مثال 369 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]}

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر ٥

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-fluoroaniline لإعطاء بعد

تطور التفاعل والتنقية ١٢ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.32 (3H), 2.68 (2H), 2.80 (1H),

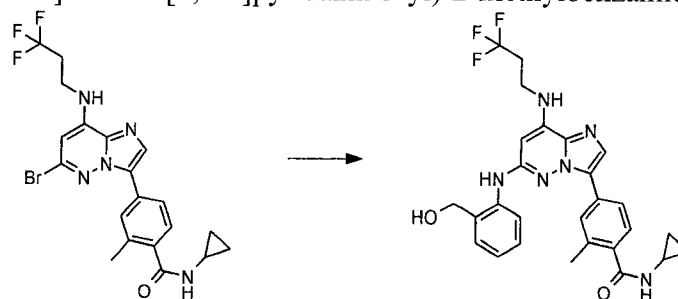
3.49 (2H), 6.14 (1H), 7.00 (1H), 7.14 (1H), 7.23 (1H), 7.26-7.34 (2H), 7.79 (1H),

7.81 (1H), 8.02 (1H), 8.17 (1H), 8.27 (1H), 8.57 (1H) ppm. ١٠

مثال 370

N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) ١٥

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام (2-aminophenyl)methanol

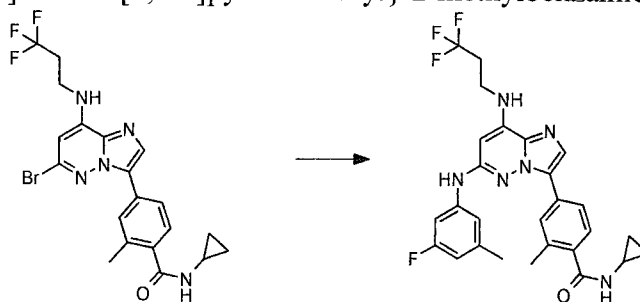
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,٢ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 2.25 (3H), 2.69 (2H), 2.78 (1H), 3.50 (2H), 4.55 (2H), 5.30 (1H), 5.94 (1H), 7.05 (1H), 7.18-7.29 (3H), 7.38 (1H), 7.77-7.87 (3H), 8.01 (1H), 8.07 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 371

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-fluoro-5-methylaniline ١٠

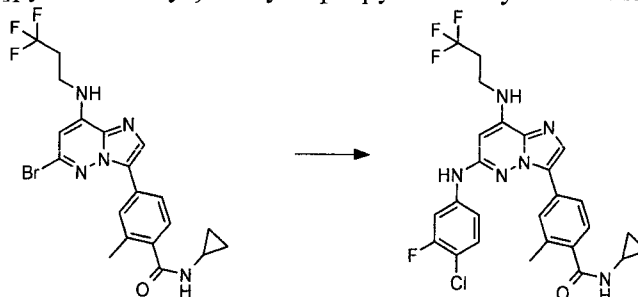
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٠,٢ مجم (٢٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 2.25 (3H), 2.35 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 5.82 (1H), 6.53 (1H), 7.05 (1H), 7.29-7.39 (2H), 7.54 (1H), 7.77 (1H), 7.87 (1H), 7.98 (1H), 8.30 (1H), 9.12 (1H) ppm.

مثال 372 ١٥

4-{6-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

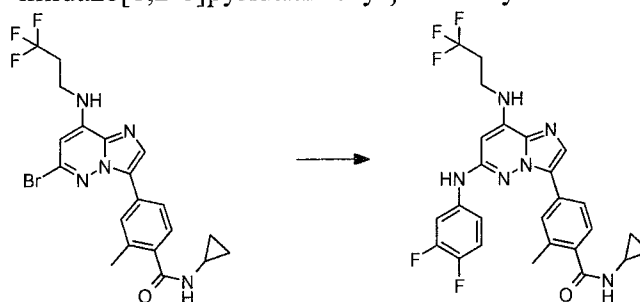
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر ٢٠

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-chloro-3-fluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٩ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.36 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.50 (2H), 5.81 (1H), 7.26 (1H), 7.35 (1H), 7.39 (1H), 7.44 (1H), 7.77 (1H), 7.80 (1H), 7.95 (1H), 7.98 (1H), 8.31 (1H), 9.36 (1H) ppm.

مثال 373

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



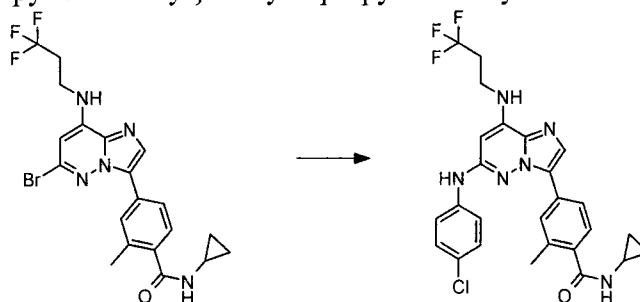
١٠ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3,4-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١,٩ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.36 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.50 (2H), 5.79 (1H), 7.22 (1H), 7.28-7.39 (3H), 7.77 (1H), 7.81 (1H), 7.91 (1H), 8.00 (1H), 8.30 (1H), 9.20 (1H) ppm.

مثال 374

4-{6-[(4-chlorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

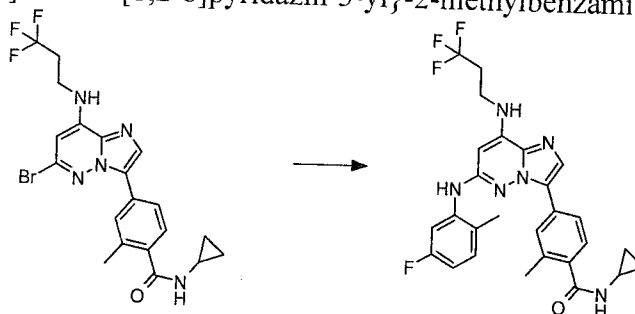


٢٠

يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-chloroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,٣ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.67 (2H), 2.38 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 5.82 (1H), 7.30 (2H), 7.33 (1H), 7.38 (1H), 7.68 (2H), 7.78 (1H), 7.84 (1H), 8.02 (1H), 8.30 (1H), 9.12 (1H) ppm.
مثال 375

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

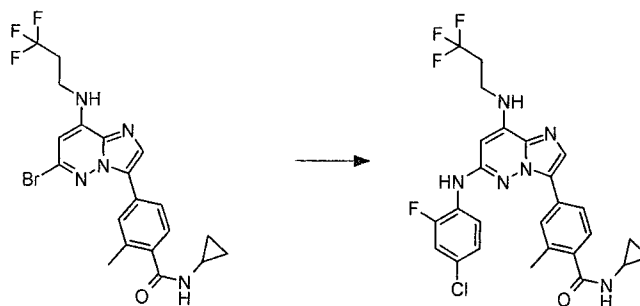


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-fluoro-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٦ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 2.24 (3H), 2.26 (3H), 2.63-2.85 (3H), 3.50 (2H), 6.11 (1H), 6.75 (1H), 7.19 (1H), 7.24 (1H), 7.29 (1H), 7.78-7.86 (3H), 7.96-8.03 (2H), 8.25 (1H) ppm.
مثال 376

4-{6-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

٣٧١

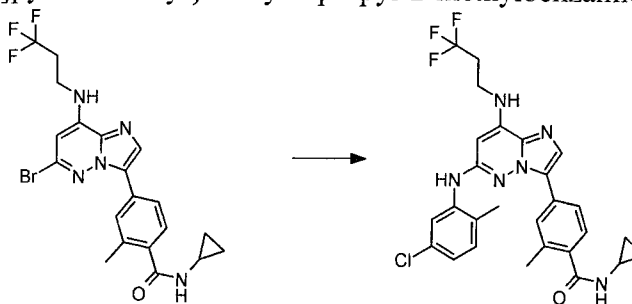


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-chloro-2-fluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٨ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.31 (3H), 2.68 (2H), 2.80 (1H), 3.49 (2H), 6.12 (1H), 7.21 (1H), 7.32 (1H), 7.35 (1H), 7.46 (1H), 7.79 (1H), 7.80 (1H), 7.96 (1H), 8.18 (1H), 8.28 (1H), 8.69 (1H) ppm.

مثال 377

4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠

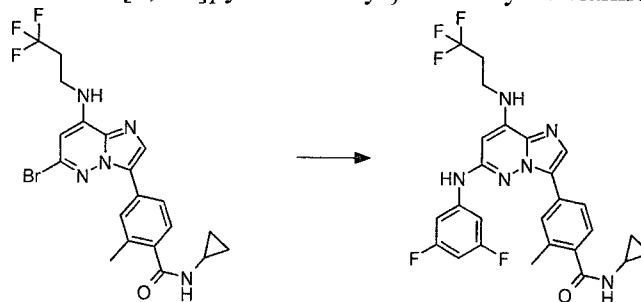


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-chloro-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٧ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 2.24 (3H), 2.26 (3H), 2.70 (2H), 2.78 (1H), 3.50 (2H), 6.06 (1H), 7.00 (1H), 7.21 (1H), 7.26 (1H), 7.29 (1H), 7.83 (1H), 7.89 (1H), 7.91-7.95 (2H), 8.04 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 378 ٢٠

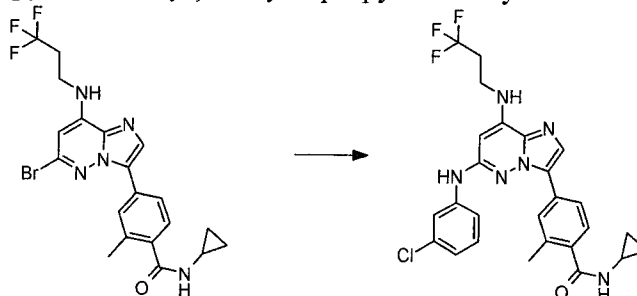
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3,5-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,٧ مجم (١٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 2.35 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.51 (2H), 5.80 (1H), 6.69 (1H), 7.31-7.38 (3H), 7.43 (1H), 7.78 (1H), 7.79 (1H), 8.00 (1H), 8.31 (1H), 9.43 (1H) ppm. مثال 379

4-{6-[(3-chlorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



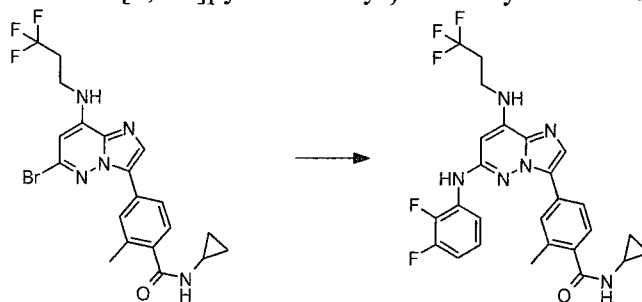
يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-chloroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٧ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 2.36 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.50 (2H), 5.82 (1H), 6.93 (1H), 7.28 (1H), 7.32-7.39 (2H), 7.50 (1H), 7.79 (1H), 7.83 (1H), 7.92 (1H), 7.94 (1H), 8.28 (1H), 9.18 (1H) ppm.

مثال 380

N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

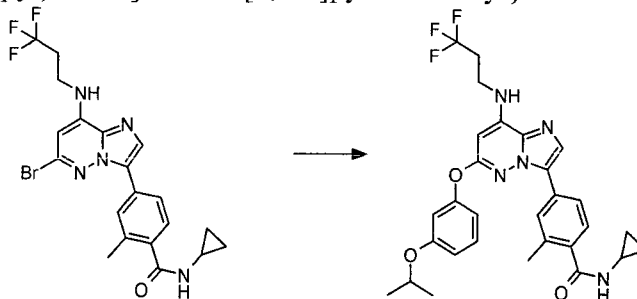
طبقا للمثال الوسيط 247a بالنتشابه مع المثال 305 باستخدام 2,3-difluoroaniline لإعطاء

بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٦ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.31 (3H), 2.68 (2H), 2.80 (1H), 3.50 (2H), 6.13 (1H), 7.02 (1H), 7.13 (1H), 7.28 (1H), 7.37 (1H), 7.79 (1H), 7.81 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.28 (1H), 8.81 (1H) ppm.

مثال 381 ١٥

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[3-(propan-2-yloxy)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



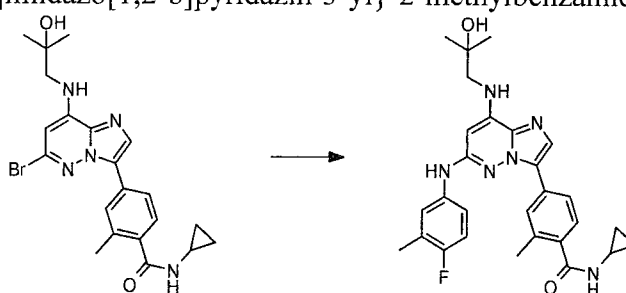
يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر ٢٠

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-isopropoxyaniline لإعطاء
بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٨ مجم (٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.21 (6H), 2.14 (3H), 2.67 (2H),
2.76 (1H), 3.58 (2H), 4.58 (1H), 6.09 (1H), 6.75-6.84 (3H), 7.15 (1H), 7.31 (1H),
7.66 (1H), 7.70 (1H), 7.79 (1H), 7.93 (1H), 8.21 (1H) ppm. ٥
مثال 382

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

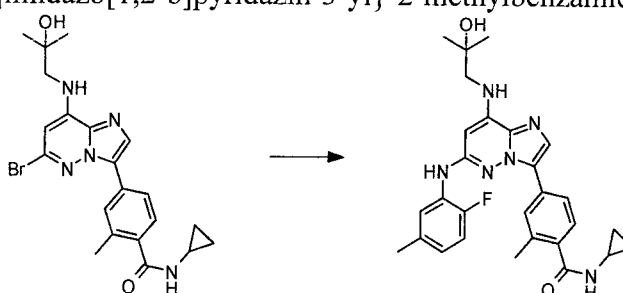
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoro-3-methyl

aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٥ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.18 (3H), 2.34 (3H),
2.81 (1H), 3.15 (2H), 4.80 (1H), 5.84 (1H), 6.52 (1H), 7.02 (1H), 7.34 (1H), 7.44- ١٥
7.51 (2H), 7.75 (1H), 7.92 (1H), 7.96 (1H), 8.27 (1H), 8.83 (1H) ppm.
مثال 383

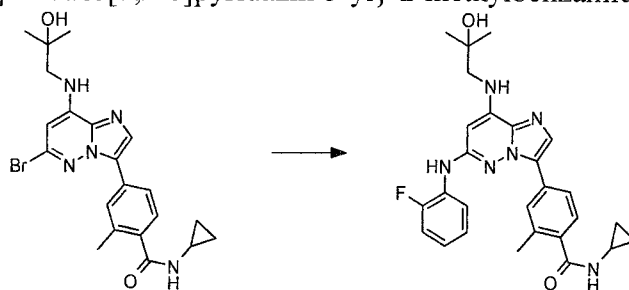
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-fluoro-5-methyl aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٥ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.23 (3H), 2.28 (3H), 2.79 (1H), 3.15 (2H), 4.79 (1H), 6.13 (1H), 6.52 (1H), 6.79 (1H), 7.09 (1H), 7.27 (1H), 7.78 (1H), 7.86 (1H), 7.88 (1H), 7.95 (1H), 8.25 (1H), 8.42 (1H) ppm. مثال 384

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

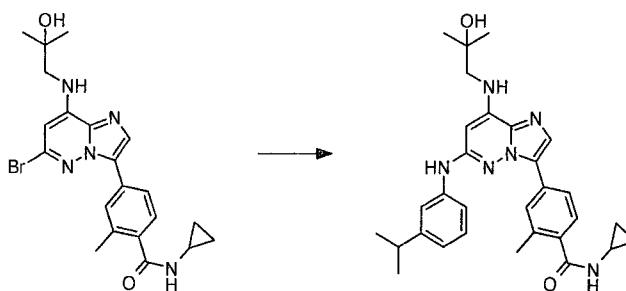


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-fluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨,٣ مجم (١٠٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.31 (3H), 2.80 (1H), 3.16 (2H), 4.79 (1H), 6.17 (1H), 6.54 (1H), 7.00 (1H), 7.14 (1H), 7.22 (1H), 7.28 (1H), 7.78 (1H), 7.81 (1H), 8.02 (1H), 8.14 (1H), 8.27 (1H), 8.52 (1H) ppm. مثال 385

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-isopropylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

٣٧٦



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

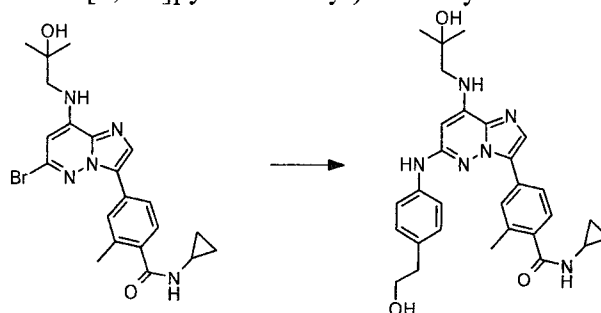
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-isopropylaniline

٥ لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١,٦ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.16 (6H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.74-2.87 (2H), 3.15 (2H), 4.79 (1H), 5.89 (1H), 6.51 (1H), 6.79 (1H), 7.18 (1H), 7.26 (1H), 7.32 (1H), 7.68 (1H), 7.76 (1H), 7.93 (1H), 8.02 (1H), 8.28 (1H), 8.84 (1H) ppm.

١٠ مثال 386

N-cyclopropyl-4-(6-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٥

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-(4-aminophenyl)

ethanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٦ مجم (١٣٪) من مركب العنوان.

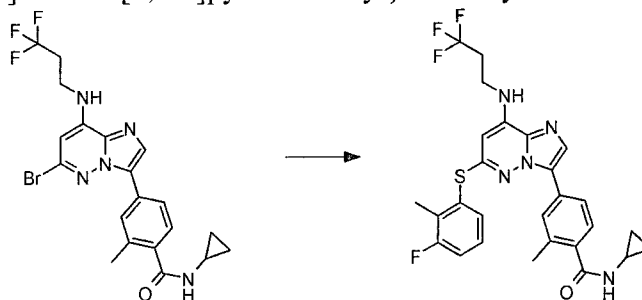
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 2.81 (1H), 3.15 (2H), 3.54 (2H), 4.57 (1H), 4.80 (1H), 5.87 (1H), 6.49 (1H), 7.10

(2H), 7.34 (1H), 7.55 (2H), 7.76 (1H), 7.84 (1H), 8.12 (1H), 8.31 (1H), 8.82 (1H)

ppm.

مثال 387

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

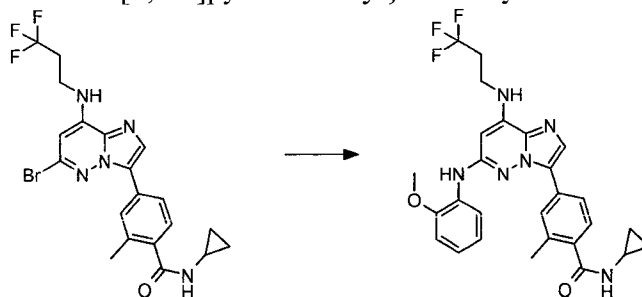


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluoro-2-methylbenzene thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣٥,٣ مجم (٤٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.18 (3H), 2.27 (3H), 2.62 (2H), 2.79 (1H), 3.54 (2H), 6.19 (1H), 7.06 (1H), 7.30-7.42 (2H), 7.48 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 7.68 (1H), 7.95 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 388

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

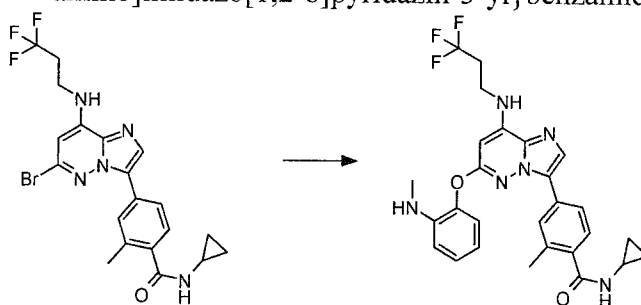


يتحول ٢٠٠ مجم (٤١٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-methoxyaniline لإعطاء بعد
تطور التفاعل والتقية ٦٨,٣ مجم (٣١%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.69 (2H), 2.80 (1H),
3.29 (3H), 3.49 (2H), 6.28 (1H), 6.87-7.05 (3H), 7.21 (1H), 7.31 (1H), 7.78 (1H),
7.84 (1H), 8.02 (1H), 8.09 (1H), 8.24-8.32 (2H) ppm. ٥
مثال 389

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[2-(methylamino)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



١٠ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامى) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

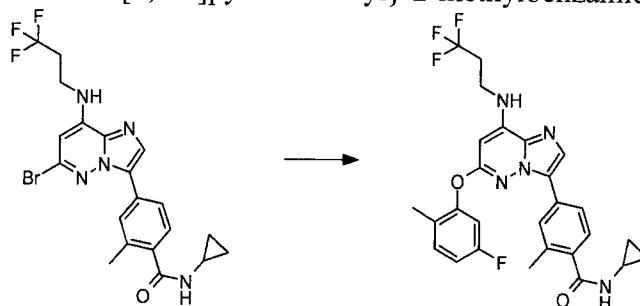
طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-(methylamino)phenol

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣٥,١ مجم (٤٣%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.33 (3H), 2.46 (2H), 2.80 (1H),
3.25 (2H), 3.29 (3H), 5.21 (1H), 6.84 (1H), 6.95 (1H), 7.06 (1H), 7.14 (1H), 7.19 ١٥
(1H), 7.31 (1H), 7.82 (1H), 8.04 (1H), 8.09 (1H), 8.26 (1H), 9.54 (1H) ppm.
مثال 390

N-cyclopropyl-4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



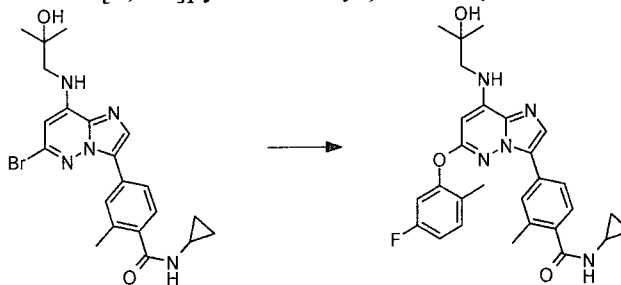
٢٠

يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 5-fluoro-2-methylphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣١,٥ مجم (٣٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 2.10 (6H), 2.69 (2H), 2.76 (1H), 3.60 (2H), 6.16 (1H), 7.07 (1H), 7.13 (1H), 7.18 (1H), 7.37 (1H), 7.60 (1H), 7.69 (1H), 7.72 (1H), 7.93 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 391

N-cyclopropyl-4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



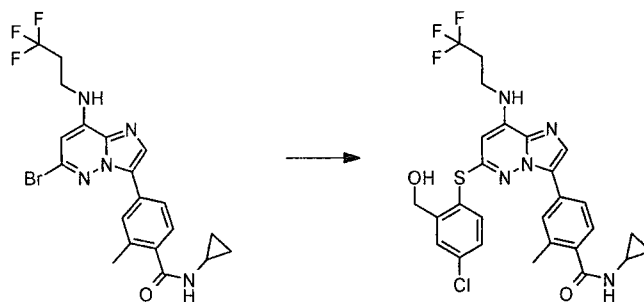
يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 5-fluoro-2-methylphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٩,٤ مجم (٥٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.73 (2H), 1.17 (6H), 2.10 (6H), 2.76 (1H), 3.28 (2H), 4.76 (1H), 6.20 (1H), 6.98 (1H), 7.06 (1H), 7.13 (1H), 7.17 (1H), 7.36 (1H), 7.61 (1H), 7.71 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 392

4-(6-{[4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

٣٨٠

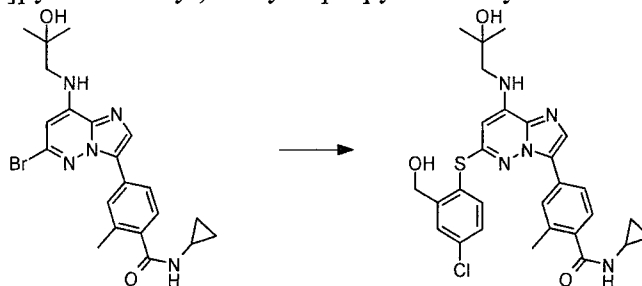


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (5-chloro-2-sulfanylphenyl) methanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٤٩ مجم (٥٥%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 2.19 (3H), 2.63 (2H), 2.79 (1H), 3.54 (2H), 4.58 (2H), 5.43 (1H), 6.21 (1H), 7.06 (1H), 7.42 (1H), 7.47 (1H), 7.58-7.70 (4H), 7.94 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 393

١٠ 4-(6-{[4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

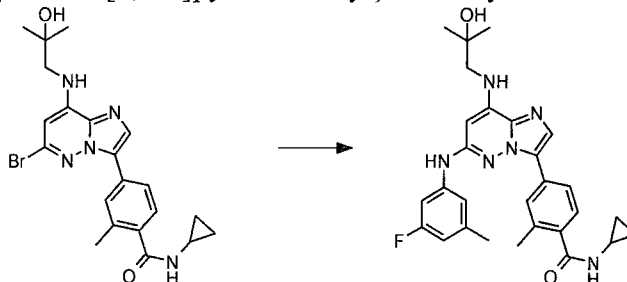


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (5-chloro-2-sulfanyl phenyl)methanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥٧ مجم (٦٣%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.19 (3H), 2.79 (1H), 3.24 (2H), 4.57 (2H), 4.72 (1H), 5.42 (1H), 6.28 (1H), 6.98 (1H), 7.06 (1H), 7.41 (1H), 7.48 (1H), 7.59 (1H), 7.61 (1H), 7.64 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 394 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

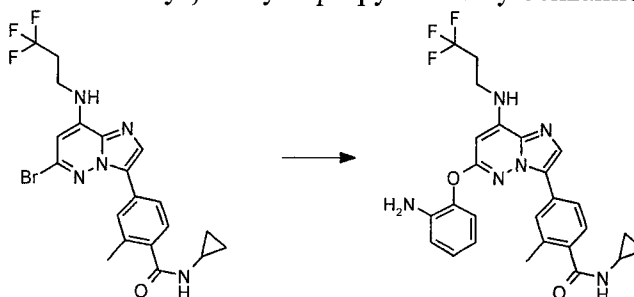
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٥

المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-fluoro-5-methyl aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٧ مجم (١١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.24 (3H), 2.34 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.81 (1H), 5.89 (1H), 6.52 (1H), 6.61 (1H), 7.05 (1H), 7.32 (1H), 7.53 (1H), 7.76 (1H), 7.88 (1H), 7.98 (1H), 8.29 (1H), 9.11 (1H) ppm. ١٠

مثال 395

4-{6-(2-aminophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) ١٥

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

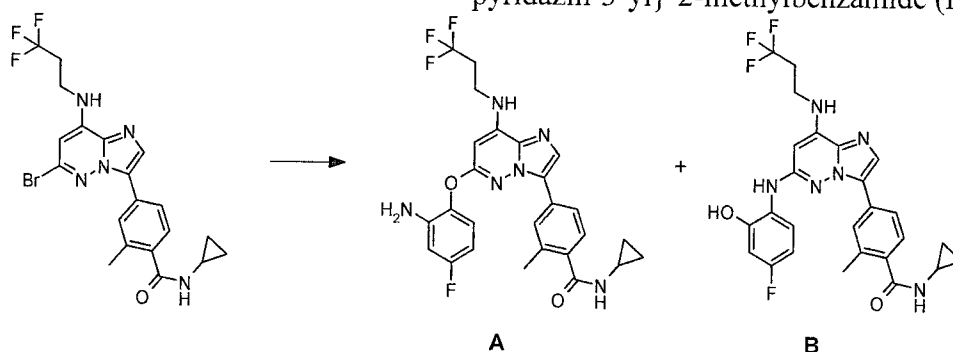
طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-aminophenol لإعطاء بعد

تطور التفاعل والتنقية ٢٥,٦ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.47 (2H), 0.63 (2H), 2.13 (3H), 2.69 (2H), 2.76 (1H), 3.58 (2H), 4.92 (2H), 6.08 (1H), 6.58 (1H), 6.79 (1H), 6.97 (1H), 7.03 (1H), 7.13 (1H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 7.91 (1H), 8.20 (1H) ppm.

مثال 396

4-{6-(2-amino-4-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide (A), N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (B)



١٠ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-amino-5-fluorophenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,٨ مجم (١٨٪) من مركب العنوان A و ١٢,٦ مجم (١٥٪) من مركب العنوان B.

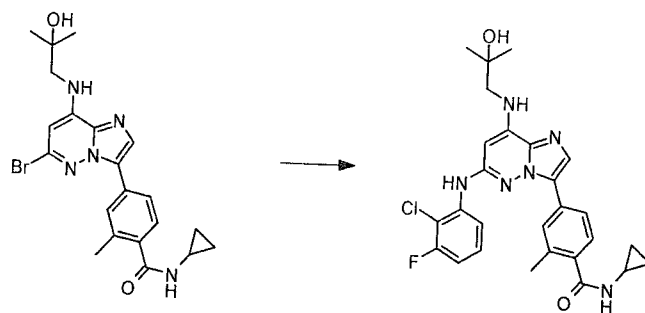
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of A: δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 2.15 (3H), 2.69 (2H), 2.77 (1H), 3.58 (2H), 5.27 (2H), 6.08 (1H), 6.34 (1H), 6.55 (1H), 7.03 (1H), 7.15 (1H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) of B: δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 2.34 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 6.38 (1H), 6.55 (1H), 6.79 (1H), 7.26 (1H), 7.30 (1H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 8.04 (1H), 8.09 (1H), 8.14 (1H), 8.29 (1H), 9.86 (1H) ppm.

مثال 397

4-{6-(2-chloro-3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

٣٨٣

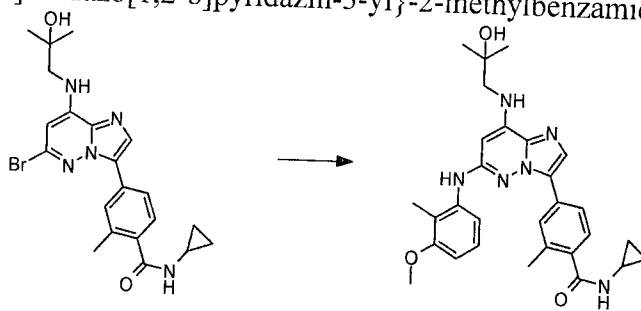


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-chloro-3-fluoro aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.17 (6H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 4.83 (1H), 5.95 (1H), 6.68 (1H), 7.28 (1H), 7.35 (1H), 7.40 (1H), 7.76 (1H), 7.81 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.31 (1H), 9.51 (1H) ppm.

مثال 398

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



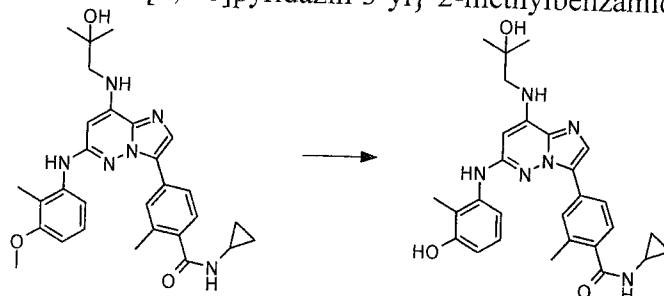
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-methoxy-2-methyl aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٦,٧ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.18 (6H), 2.06 (3H), 2.21 (3H), 2.78 (1H), 3.15 (2H), 3.77 (3H), 4.81 (1H), 5.97 (1H), 6.40 (1H), 6.73 (1H), 7.13 (1H), 7.18 (1H), 7.24 (1H), 7.79 (2H), 8.01 (2H), 8.22 (1H) ppm.

مثال 399 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

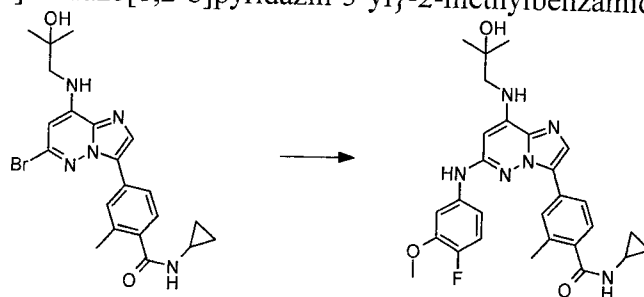


يتحول ٤٠ مجم (٧٦ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(2-methoxy

phenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 388 بالتشابه مع المثال الوسيط 280 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤,٧ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.35 (3H), 2.68 (2H), 2.80 (1H), 3.48 (2H), 6.28 (1H), 6.73-6.88 (3H), 7.17 (1H), 7.30 (1H), 7.77 (1H), 7.83 (1H), 7.91 (1H), 8.10 (1H), 8.18 (1H), 8.28 (1H), 9.80 (1H) ppm. ١٠
مثال 400

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



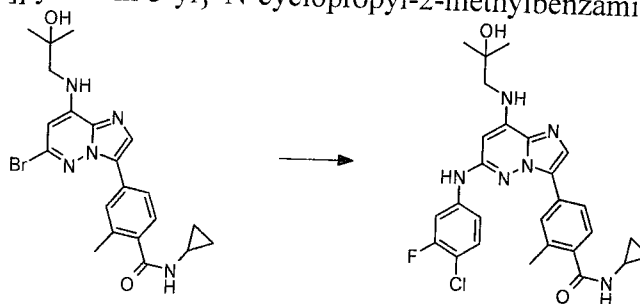
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl ١٥

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال الوسيط 305 باستخدام 4-fluoro-3-methoxy aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٠,٣ مجم (٢٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.33 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 3.67 (3H), 4.80 (1H), 5.85 (1H), 6.57 (1H), 7.08 (1H), 7.23 (1H), 7.28 (1H), 7.33 (1H), 7.75 (1H), 7.86 (1H), 7.99 (1H), 8.27 (1H), 8.91 (1H) ppm.

مثال 401

4-{6-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



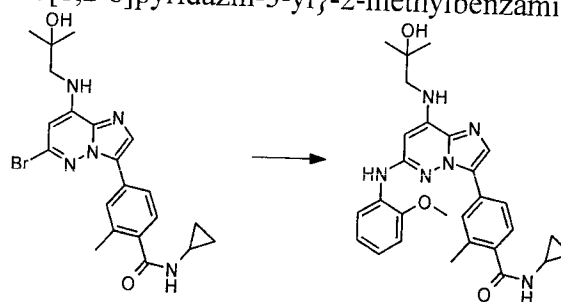
يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال الوسيطى 305 باستخدام 4-chloro-3-fluoro aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥,٦ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.52 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.82 (1H), 3.17 (2H), 4.81 (1H), 5.91 (1H), 6.69 (1H), 7.28 (1H), 7.35 (1H), 7.41 (1H), 7.76 (1H), 7.81 (1H), 7.95 (1H), 7.99 (1H), 8.31 (1H), 9.41 (1H) ppm.

مثال 402 ١٥

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

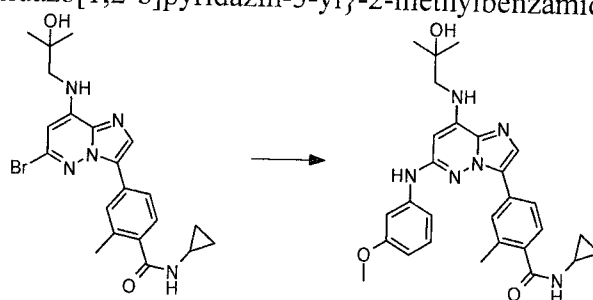
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٥٩,٧ مجم (٣٥%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.17 (2H), 3.84 (3H), 4.78 (1H), 6.29 (1H), 6.43 (1H), 6.88-6.96 (2H), 7.00 (1H), 7.31 (1H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 7.92 (1H), 8.09 (1H), 8.25 (1H), 8.29 (1H) ppm. ٥

مثال 403

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



١٠ يتحول ١٥٠ مجم (٣٢٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

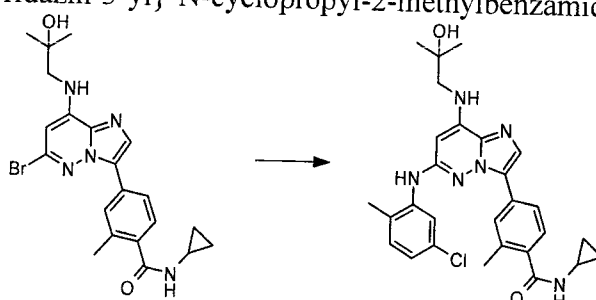
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-methoxyaniline

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٤٤,٤ مجم (٢٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.67 (2H), 1.18 (6H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.15 (2H), 3.66 (3H), 4.80 (1H), 5.88 (1H), 6.48 (1H), 6.55 (1H), 7.16 (1H), 7.20- ١٥
7.28 (2H), 7.32 (1H), 7.77 (1H), 7.86 (1H), 8.08 (1H), 8.29 (1H), 8.90 (1H) ppm.

مثال 404

4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

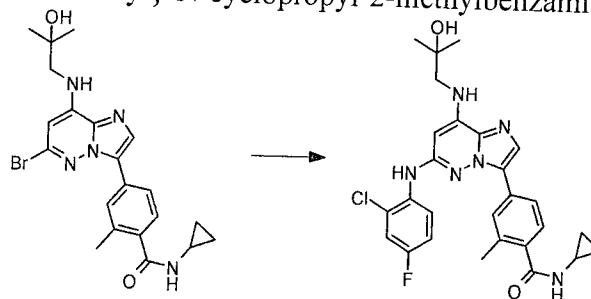


٢٠

يتحول ٧٥ مجم (١٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتنشابه مع المثال 305 باستخدام 5-chloro-2-methyl aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٢ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.19 (6H), 2.23 (3H), 2.26 (3H), 2.78 (1H), 3.17 (2H), 4.82 (1H), 6.10 (1H), 6.52 (1H), 6.99 (1H), 7.20 (1H), 7.26 (1H), 7.82 (1H), 7.88-7.96 (3H), 8.01 (1H), 8.23 (1H) ppm.
مثال 405

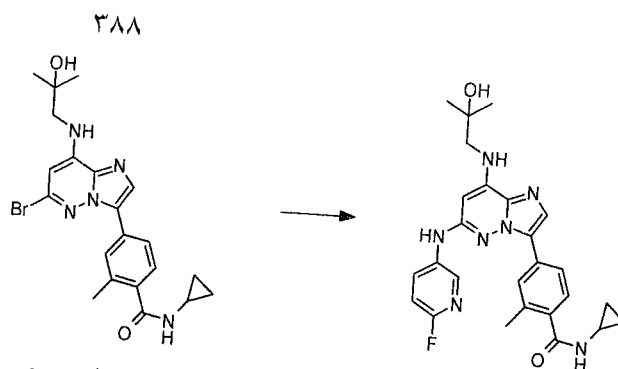
4-{6-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتنشابه مع المثال 305 باستخدام 2-chloro-4-fluoro aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٧,٣ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 1.18 (6H), 2.24 (3H), 2.78 (1H), 3.17 (2H), 4.80 (1H), 5.72 (1H), 6.09 (1H), 6.53 (1H), 7.23 (1H), 7.49 (1H), 7.76 (1H), 7.79 (1H), 7.90 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H), 8.25 (1H) ppm.
مثال 406

N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

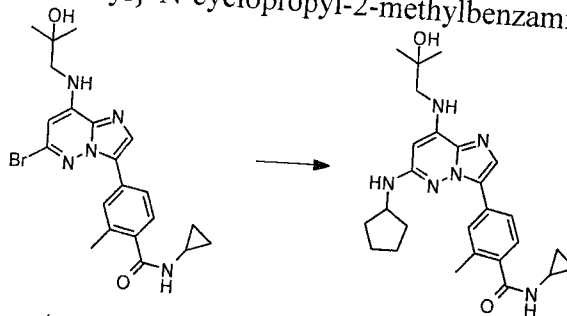


يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 6-fluoropyridin-3-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٩ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 4.80 (1H), 5.87 (1H), 6.67 (1H), 7.10 (1H), 7.34 (1H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 8.00 (1H), 8.16 (1H), 8.29 (1H), 8.50 (1H), 9.17 (1H) ppm.

مثال 407

١٠ 4-{6-(cyclopentylamino)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

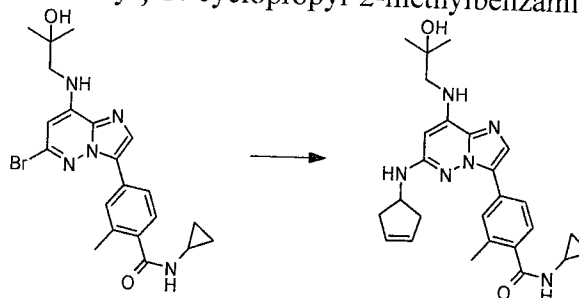


يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام cyclopentanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٨ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 1.43-1.72 (6H), 1.97 (2H), 2.34 (3H), 2.79 (1H), 3.06 (2H), 3.99 (1H), 4.76 (1H), 5.61 (1H), 6.17 (1H), 6.37 (1H), 7.29 (1H), 7.72 (1H), 7.99 (1H), 8.17 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 408 ٢٠

4-{6-(cyclopent-3-en-1-ylamino)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢١٨ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام cyclopent-3-en-1-

amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٨ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.25 (1H), 2.28 (1H),

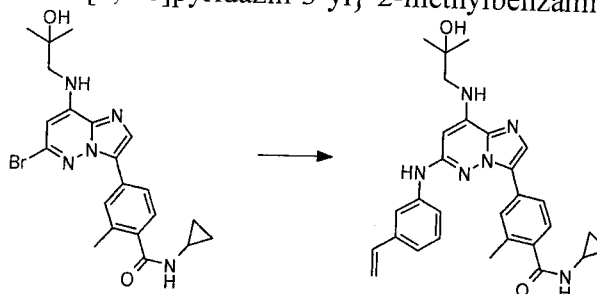
2.34 (3H), 2.73-2.83 (3H), 3.07 (2H), 4.32 (1H), 4.76 (1H), 5.61 (1H), 5.73 (2H),

6.21 (1H), 6.57 (1H), 7.31 (1H), 7.73 (1H), 8.02 (1H), 8.13 (1H), 8.25 (1H) ppm.

مثال 409

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-ethenylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-vinylaniline لإعطاء

بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٨ مجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

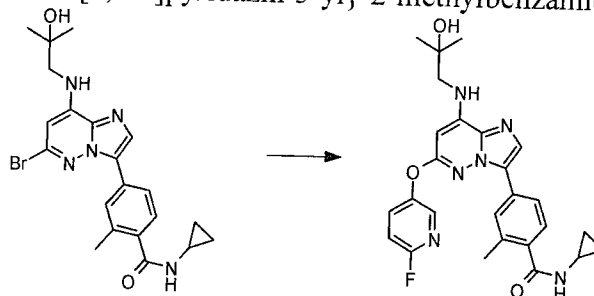
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.34 (3H), 2.81 (1H),

3.16 (2H), 4.81 (1H), 5.18 (1H), 5.67 (1H), 5.89 (1H), 6.56 (1H), 6.64 (1H), 7.03

(1H), 7.24 (1H), 7.31 (1H), 7.62 (1H), 7.63 (1H), 7.77 (1H), 7.91 (1H), 8.01 (1H),
8.29 (1H), 8.94 (1H) ppm.

مثال 410

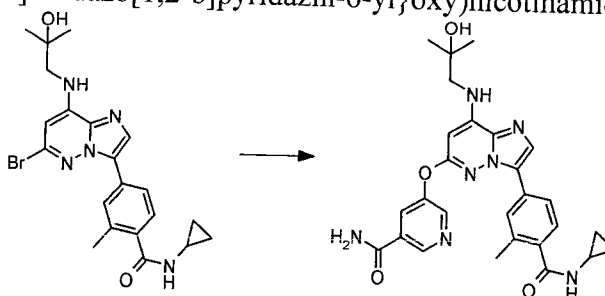
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٥



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 6-fluoropyridin-3-ol
لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,١ مجم (٥٪) من مركب العنوان. ١٠

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 1.17 (6H), 2.14 (3H), 2.77 (1H),
3.28 (2H), 4.75 (1H), 6.24 (1H), 7.07 (1H), 7.17 (1H), 7.32 (1H), 7.61 (1H), 7.68
(1H), 7.92 (1H), 8.03 (1H), 8.23 (1H), 8.25 (1H) ppm.
مثال 411

5-({3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)nicotinamide ١٥

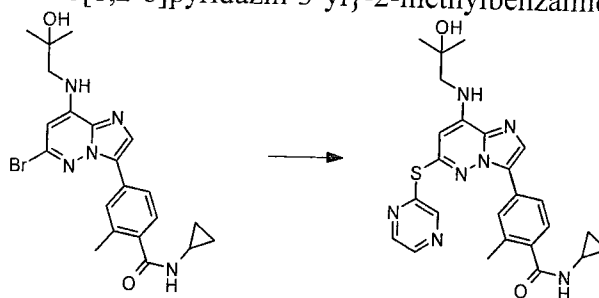


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 5-
٢٠

hydroxynicotinamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢٢ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.17 (6H), 2.09 (3H), 2.76 (1H), 3.13 (2H), 4.75 (1H), 6.27 (1H), 7.10 (1H), 7.13 (1H), 7.61 (1H), 7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.92 (1H), 8.17-8.22 (3H), 8.72 (1H), 8.96 (1H) ppm. ٥
مثال 412

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyrazin-2-ylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

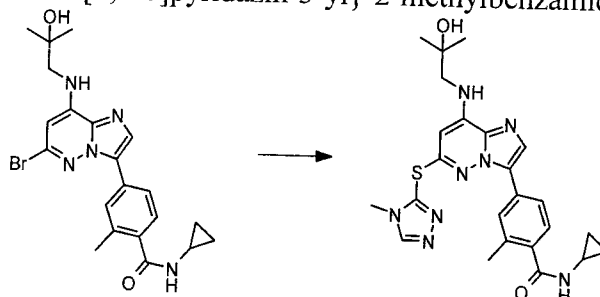


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl ١٠

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام pyrazine-2-thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٧,٥ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

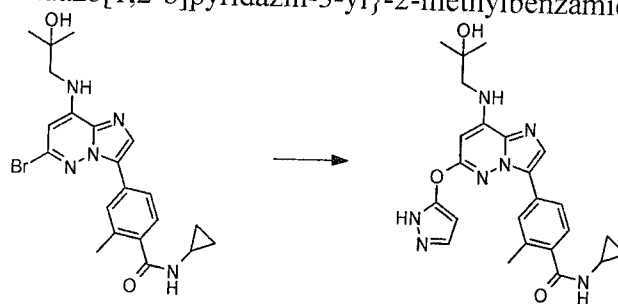
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 2.23 (3H), 2.79 (1H), 3.25 (2H), 4.71 (1H), 6.48 (1H), 7.16 (1H), 7.19 (1H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 7.97 (1H), 8.25 (1H), 8.58 (1H), 8.61 (1H), 8.83 (1H) ppm. ١٥
مثال 413

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٧,٥ مجم (٢١٪) من مركب العنوان. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.14 (6H), 2.28 (3H), 2.80 (1H), 3.25 (2H), 3.61 (3H), 4.73 (1H), 6.38 (1H), 7.17 (1H), 7.21 (1H), 7.48 (1H), 7.60 (1H), 7.96 (1H), 8.28 (1H), 8.93 (1H) ppm. مثال 414

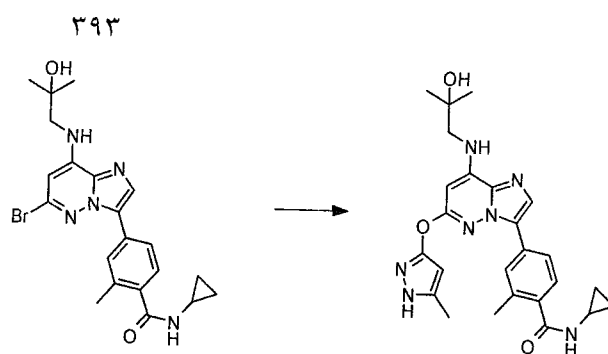
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1H-pyrazol-5-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 1H-pyrazol-5-ol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٥,٥ مجم (٧٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.25 (3H), 2.78 (1H), 3.26 (2H), 4.75 (1H), 6.13 (1H), 6.16 (1H), 6.98 (1H), 7.23 (1H), 7.73-7.80 (2H), 7.91 (1H), 7.93 (1H), 8.26 (1H), 12.45 (1H) ppm. مثال 415

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

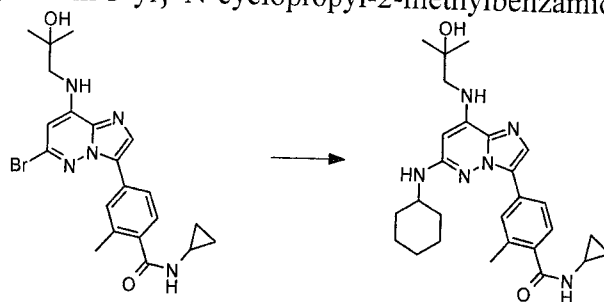


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 5-methyl-1H-pyrazol-3-ol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٣ مجم (٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 1.15 (6H), 2.23 (3H), 2.26 (3H), 2.79 (1H), 3.26 (2H), 4.74 (1H), 5.92 (1H), 6.11 (1H), 6.96 (1H), 7.24 (1H), 7.77 (1H), 7.90 (1H), 7.96 (1H), 8.26 (1H), 12.13 (1H) ppm.

مثال 416

4-{6-(cyclohexylamino)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

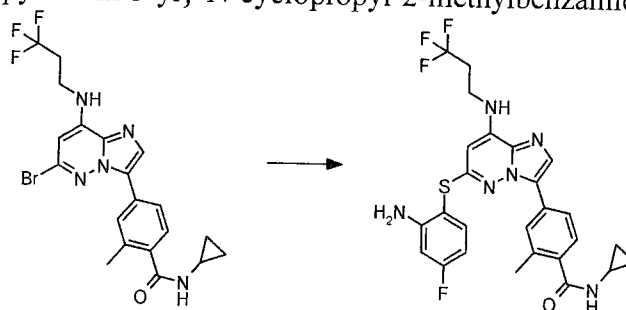


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسطي 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام cyclohexanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٧,٨ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.64 (2H), 1.11-1.42 (5H), 1.15 (6H), 1.60 (1H), 1.73 (2H), 2.03 (2H), 2.35 (3H), 2.79 (1H), 3.06 (2H), 3.56 (1H), 4.77 (1H), 5.61 (1H), 6.17 (1H), 6.25 (1H), 7.28 (1H), 7.72 (1H), 7.95 (1H), 8.16 (1H), 8.26

(1H) ppm. ٢٠

4-{6-[(2-amino-4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

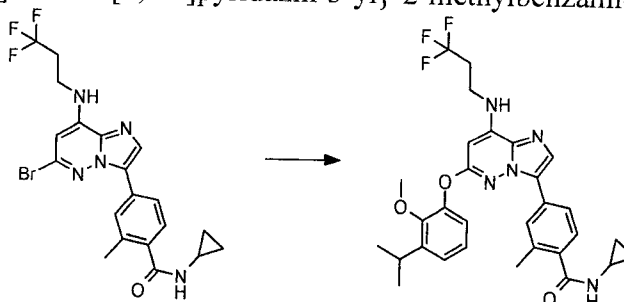
طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-amino-4-fluorobenzenethiol

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٣,٧ مجم (٢٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 2.24 (3H), 2.60 (2H), 2.79 (1H), 3.49 (2H), 5.75 (2H), 6.02 (1H), 6.40 (1H), 6.58 (1H), 7.12 (1H), 7.38 (1H), 7.60 (1H), 7.74 (1H), 7.75 (1H), 7.93 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 418

N-cyclopropyl-4-{6-[2-methoxy-3-(propan-2-yl)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



١٥ يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

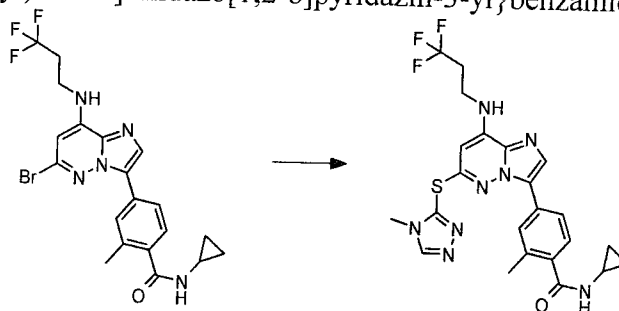
طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-isopropyl-2-methoxyphenol

لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٥ مجم (٤٨٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.45 (2H), 0.63 (2H), 1.16 (6H), 2.06 (3H), 2.60-2.80 (3H), 3.17-3.26 (1H), 3.60 (2H), 3.71 (3H), 6.17 (1H), 7.04-7.23 (4H), 7.61 (1H), 7.67 (1H), 7.71 (1H), 7.94 (1H), 8.19 (1H) ppm.

مثال 419

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



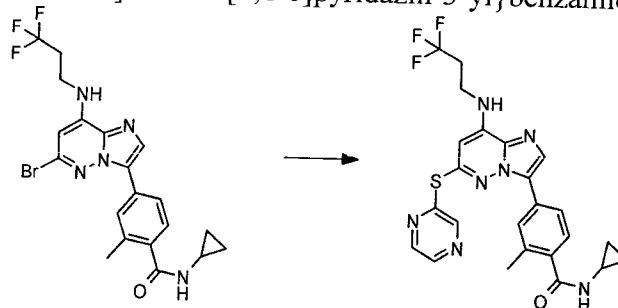
يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3- thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢٩,٤ مجم (٣٥٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.28 (3H), 2.66 (2H), 2.80 (1H), 3.57 (2H), 3.61 (3H), 6.35 (1H), 7.20 (1H), 7.46 (1H), 7.59 (1H), 7.84 (1H), 7.96 (1H), 8.27 (1H), 8.93 (1H) ppm.

مثال 420 ١٥

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyrazin-2-ylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

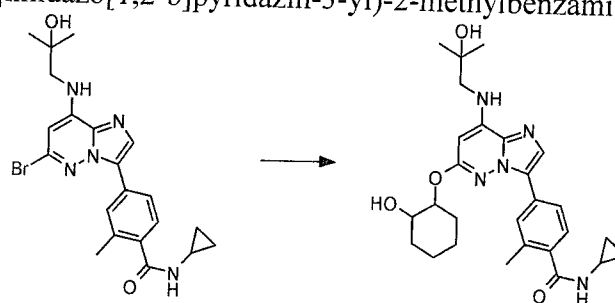
طبقا للمثال الوسطي 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3- thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢٩,٤ مجم (٣٥٪) من مركب العنوان.

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام pyrazine-2-thiol لإعطاء بعد
تطور التفاعل والتنقية ٢٨,٦ مجم (٣٤%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 2.23 (3H), 2.64 (2H), 2.79 (1H),
3.57 (2H), 6.43 (1H), 7.18 (1H), 7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.83 (1H), 7.97 (1H), 8.25
(1H), 8.57-8.62 (2H), 8.86 (1H) ppm. ٥

مثال 421

N-cyclopropyl-4-(6-{{[(1RS,2RS)-2-hydroxycyclohexyl]oxy}}-8-[(2-hydroxy-2-
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٥٠ مجم (١٠٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام (1RS,2RS)-

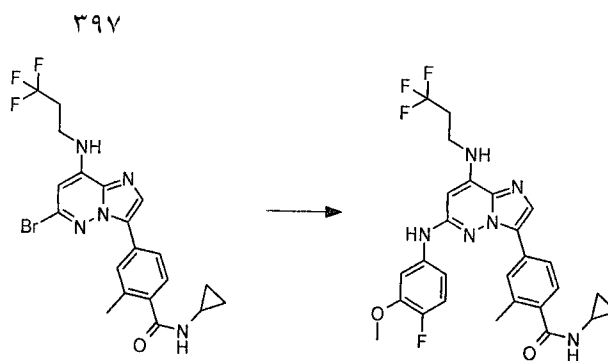
cyclohexane-1,2-diol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢,٨ مجم (٥%) من مركب

العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.13 (6H), 1.23-1.39 (4H), 1.66
(2H), 1.89 (1H), 2.36 (3H), 2.80 (1H), 3.19 (2H), 3.54 (1H), 4.65 (1H), 4.72 (1H),
4.82 (1H), 5.72 (1H), 5.84 (1H), 6.66 (1H), 7.33 (1H), 7.87 (1H), 7.91 (1H), 8.08
(1H), 8.29 (1H) ppm. ١٥

مثال 422

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

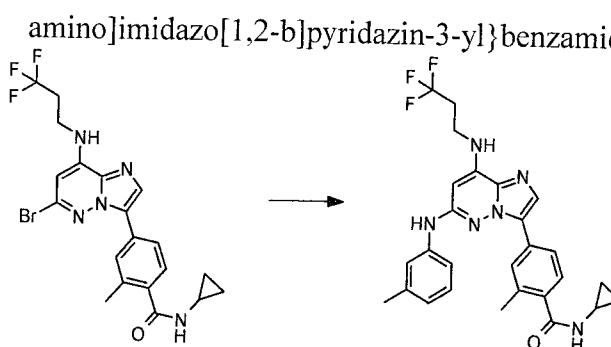


يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoro-3-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٤٣,١ مجم (٣٨٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.33 (3H), 2.67 (2H), 2.81 (1H), 3.49 (2H), 3.67 (3H), 5.78 (1H), 7.08 (1H), 7.19-7.37 (4H), 7.76 (1H), 7.85 (1H), 7.99 (1H), 8.27 (1H), 8.94 (1H) ppm.

مثال 423

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(3-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ١٠

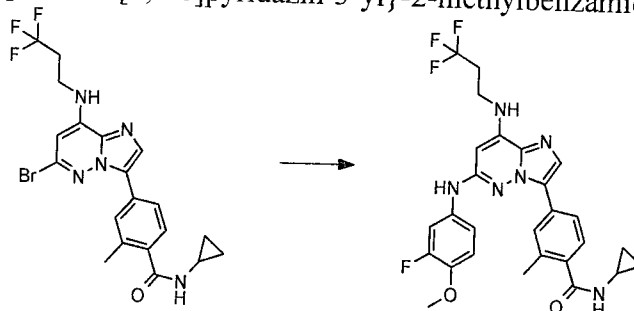


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام m-toluidine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ١٤,٥ مجم (١٧٪) من مركب العنوان. ١٥

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.35 (3H), 2.43-2.58 (2H), 2.51 (3H), 2.61 (1H), 2.92 (1H), 3.59 (2H), 5.64 (1H), 5.78 (1H), 5.91 (1H), 6.25 (1H), 6.89 (1H), 7.22 (1H), 7.35 (1H), 7.40 (1H), 7.65 (1H), 7.90 (1H), 7.92 (1H) ppm.

مثال 424 ٢٠

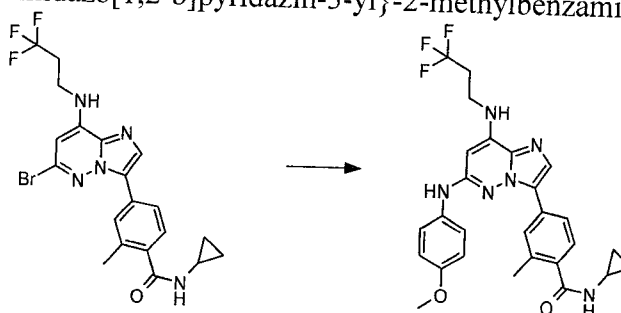
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-fluoro-4-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢١ مجم (٢٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.64 (2H), 0.90 (2H), 2.44-2.60 (2H), 2.51 (3H), 2.92 (1H), 3.59 (2H), 3.89 (3H), 5.55 (1H), 5.78 (1H), 5.94 (1H), 6.20 (1H), 6.92 (1H), 7.06 (1H), 7.41 (1H), 7.55 (1H), 7.64 (1H), 7.83 (1H), 7.92 (1H) ppm. مثال 425

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

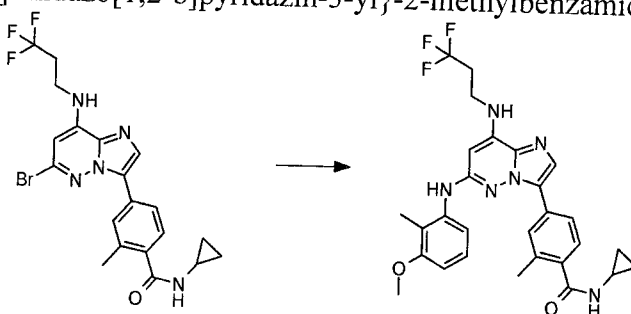


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٧,٨ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.43-2.60 (2H), 2.51 (3H), 2.92 (1H), 3.57 (2H), 3.82 (3H), 5.56 (1H), 5.77 (1H), 5.91 (1H), 6.10 (1H), 6.91 (2H), 7.35-7.42 (3H), 7.64 (1H), 7.83 (1H), 7.98 (1H) ppm.

مثال 426

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٥٠ مجم (٣١١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

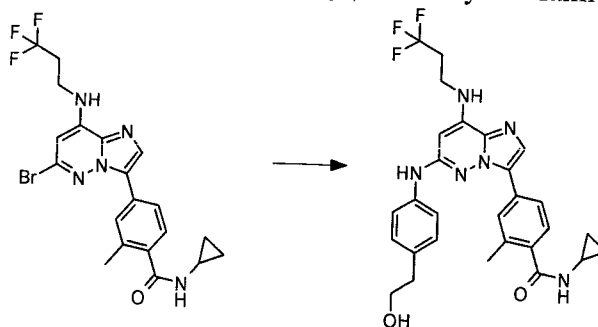
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

١٠ طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-methoxy-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢١,٣ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.89 (2H), 2.20 (3H), 2.47 (3H), 2.50 (2H), 2.92 (1H), 3.55 (2H), 3.87 (3H), 5.63 (1H), 5.81 (1H), 5.89 (1H), 6.00 (1H), 6.72 (1H), 7.16-7.25 (2H), 7.36 (1H), 7.65 (1H), 7.84 (1H); 7.93 (1H) ppm.

مثال 427 ١٥

N-cyclopropyl-4-(6-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)

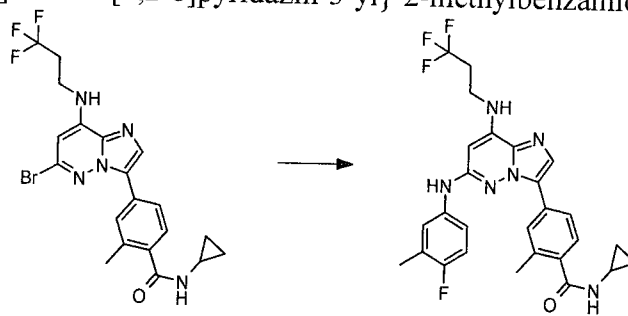
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر ٢٠

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2-(4-aminophenyl)ethanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٢ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.52 (2H), 0.66 (2H), 2.38 (3H), 2.58-2.77 (4H), 2.82 (1H), 3.41-3.59 (4H), 4.59 (1H), 5.82 (1H), 7.11 (2H), 7.24 (1H), 7.34 (1H), 7.56 (2H), 7.77 (1H), 7.83 (1H), 8.12 (1H), 8.32 (1H), 8.86 (1H) ppm.

مثال 428

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



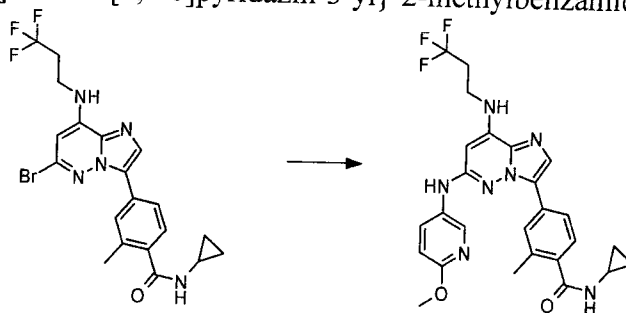
يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامى) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoro-3-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١,٩ مجم (١٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 2.25 (3H), 2.42-2.56 (2H), 2.48 (3H), 2.92 (1H), 3.53 (2H), 5.57 (1H), 5.87 (1H), 5.99 (1H), 6.39 (1H), 6.95 (1H), 7.21-7.34 (2H), 7.36 (1H), 7.62 (1H), 7.85 (1H), 7.87 (1H) ppm.

مثال 429

N-cyclopropyl-4-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

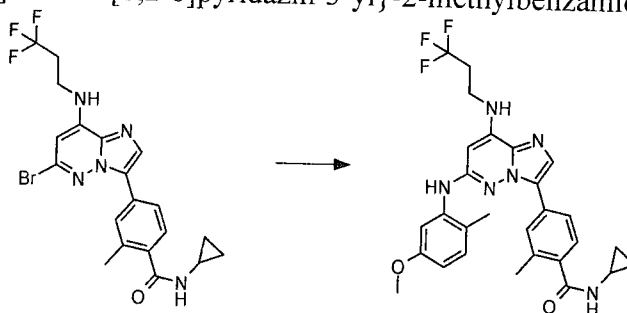


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 6-methoxypyridin-3-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٨,٧ مجم (١٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.64 (2H), 2.37 (3H), 2.68 (2H), 2.80 (1H), 3.30 (3H), 3.49 (2H), 5.77 (1H), 6.78 (1H), 7.25-7.35 (2H), 7.77 (2H), 7.93 (1H), 8.09 (1H), 8.29 (1H), 8.46 (1H), 8.86 (1H) ppm.

مثال 430

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



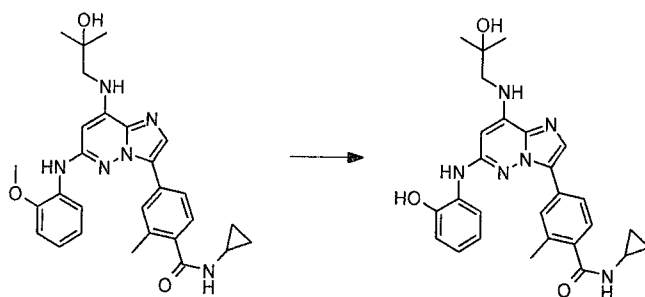
يتحول ١٥٠ مجم (٣١١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيط 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-methoxy-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٥,٥ مجم (٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.62 (2H), 0.89 (2H), 2.26 (3H), 2.48 (3H), 2.52 (2H), 2.92 (1H), 3.58 (2H), 3.73 (3H), 5.65 (1H), 5.79 (1H), 5.89 (1H), 5.96 (1H), 6.62 (1H), 7.14 (1H), 7.31 (1H), 7.38 (1H), 7.66 (1H), 7.87 (1H), 7.90 (1H) ppm.

مثال 431

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-hydroxyphenyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

٤٠٢



يتحول ٤٠ مجم (٨٠ ميكروجزيء جرامي) 2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-

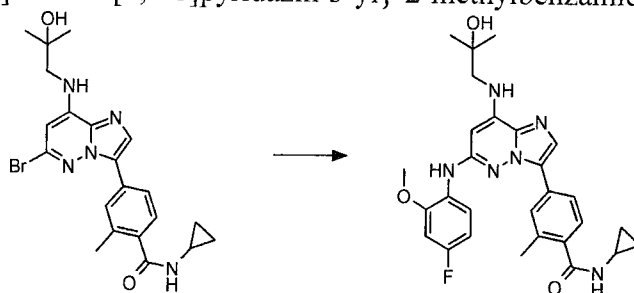
methypropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 402 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد

تطور التفاعل والتنقية ٥,٨ مجم (١٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.17 (6H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.17 (2H), 4.76 (1H), 6.28 (1H), 6.40 (1H), 6.71-6.89 (3H), 7.30 (1H), 7.76 (1H), 7.80-7.91 (2H), 8.11 (1H), 8.16 (1H), 8.29 (1H), 9.90 (1H) ppm.

مثال 432

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



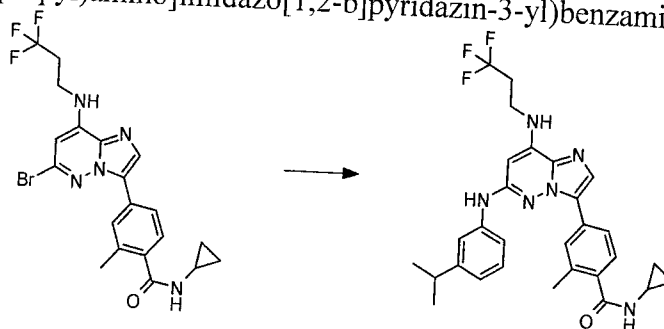
يتحول ١٥٠ مجم (٣٢٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoro-2-methoxy aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٢ مجم (٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.32 (3H), 2.80 (1H), 3.15 (2H), 3.84 (3H), 4.79 (1H), 6.21 (1H), 6.42 (1H), 6.72 (1H), 6.96 (1H), 7.30 (1H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 7.91 (1H), 8.01 (1H), 8.10 (1H), 8.27 (1H) ppm.

مثال 433 ٢٠

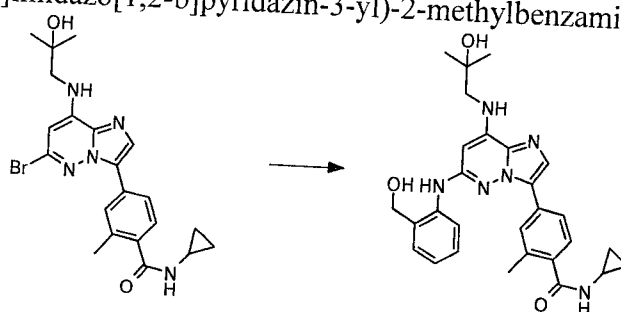
N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[3-(propan-2-yl)phenyl]amino}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3-isopropylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٢,٨ مجم (٢٦٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.16 (6H), 2.37 (3H), 2.49-2.88 (4H), 3.49 (2H), 5.84 (1H), 6.79 (1H), 7.19 (1H), 7.23-7.29 (2H), 7.33 (1H), 7.70 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 8.02 (1H), 8.29(1H), 8.88 (1H) ppm. ١٠
مثال 434

N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide

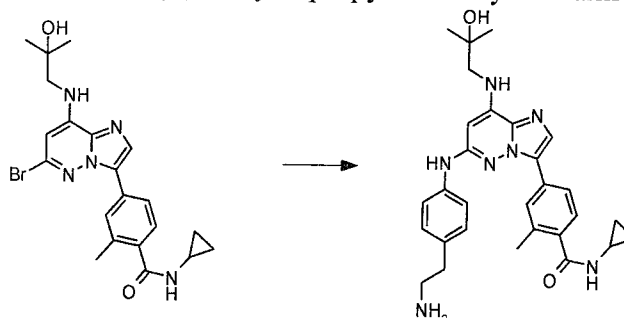


يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام (2-aminophenyl) methanol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢ مجم (٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.49 (2H), 0.64 (2H), 1.18 (6H), 2.26 (3H), 2.78 (1H), 3.18 (2H), 4.54 (2H), 4.80 (1H), 5.35 (1H), 5.96 (1H), 6.46 (1H), 7.03 (1H), 7.24 (2H), 7.36 (1H), 7.77-7.91 (3H), 8.02 (1H), 8.06 (1H), 8.24 (1H) ppm.

مثال 435

4-(6-{[4-(2-aminoethyl)phenyl]amino}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٦٤ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

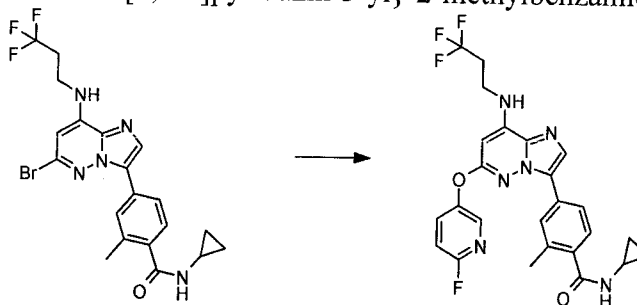
المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-(2-aminoethyl)

aniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١١ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.18 (6H), 2.38 (3H), 2.59-2.65 (2H), 2.74-2.85 (3H), 3.15 (2H), 4.82 (1H), 5.88 (1H), 6.51 (1H), 7.10 (2H), 7.34 (1H), 7.58 (2H), 7.76 (1H), 7.84 (1H), 8.12 (1H), 8.32 (1H), 8.87 (1H) ppm.

مثال 436 ١٥

N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٢٠٠ مجم (٤١٥ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro

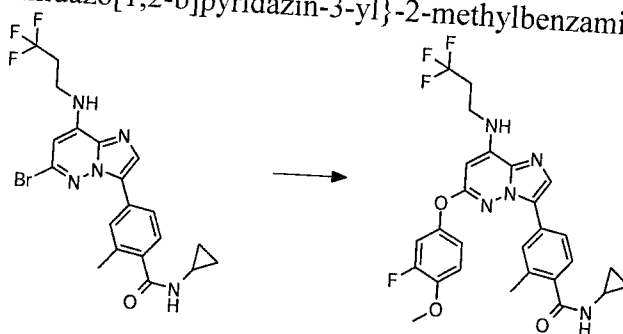
propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 6-fluoropyridin-3-ol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٨ مجم (٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 2.13 (3H), 2.60-2.80 (3H), 3.61 (2H), 6.19 (1H), 7.17 (1H), 7.32 (1H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 7.77 (1H), 7.93 (1H), 8.04 (1H), 8.22 (1H), 8.26 (1H) ppm.

مثال 437

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



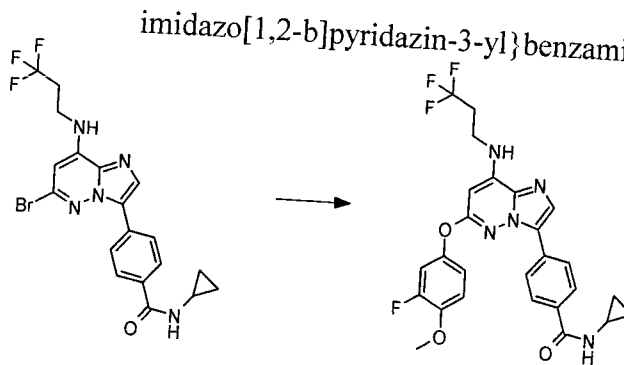
يتحول ٤٠٠ مجم (٨٢٩ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methoxy phenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٩٤ مجم (٤١٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ = 0.46 (2H), 0.64 (2H), 2.08 (3H), 2.60-2.80 (3H), 3.60 (2H), 3.78 (3H), 6.16 (1H), 6.84 (1H), 7.06 (1H), 7.15 (1H), 7.33 (1H), 7.61 (1H), 7.67-7.74 (2H), 7.94 (1H), 8.21 (1H) ppm.

مثال 438

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl} benzamide

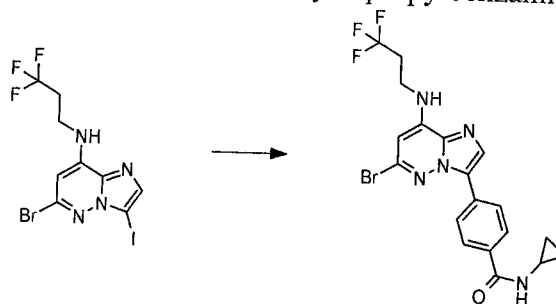


يتحول ٤٠٠ مجم (٨٥٤ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoro propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide للمثال الوسيطى 438a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢١٩ مجم (٤٦٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.53 (2H), 0.66 (2H), 2.69 (2H), 2.79 (1H), 3.60 (2H), 3.81 (3H), 6.17 (1H), 6.85 (1H), 7.08 (1H), 7.34 (1H), 7.65 (2H), 7.74 (1H), 7.89 (2H), 8.01 (1H), 8.40 (1H) ppm.

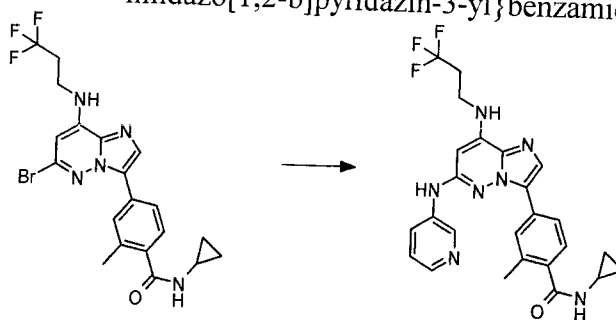
المثال الوسيطى 438a

4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide ١٠



يتحول ١,٥٠ جم (٣,٤٥ مللي جزيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoro propyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٠٥ جم (٦٥٪) من مركب العنوان. مثال 439

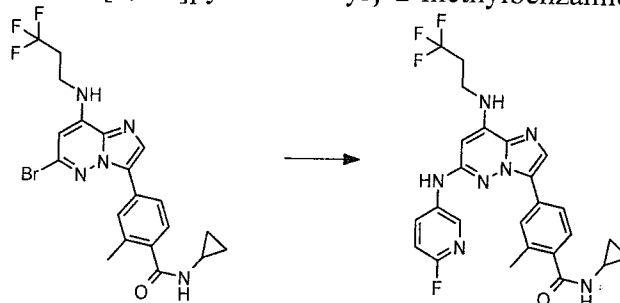
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-3-ylamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام pyridin-3-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٥,٥ مجم (١٩٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.38 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.51 (2H), 5.84 (1H), 7.29 (1H), 7.34 (1H), 7.38 (1H), 7.79 (1H), 7.80 (1H), 8.06 (1H), 8.10-8.16 (2H), 8.32 (1H), 8.80 (1H), 9.18 (1H) ppm.
مثال 440

N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

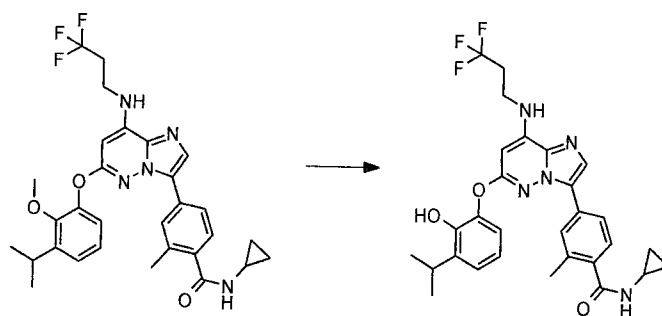


يتحول ٧٥ مجم (١٥٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 247a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 6-fluoropyridin-3-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٥,٥ مجم (٣٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.37 (3H), 2.68 (2H), 2.81 (1H), 3.50 (2H), 5.80 (1H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.39 (1H), 7.76-7.80 (2H), 8.00 (1H), 8.16 (1H), 8.31 (1H), 8.51 (1H), 9.21 (1H) ppm.
مثال 441

N-cyclopropyl-4-{6-[2-hydroxy-3-(propan-2-yl)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ٢٠

٤٠٨



يتحول ٣٢ مجم (٥٦ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[2-methoxy-3-

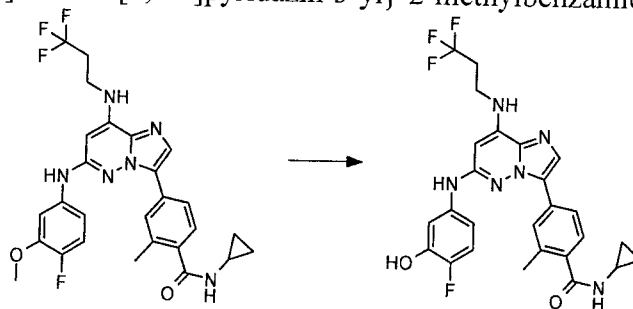
(propan-2-yl)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 418 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد

٥ تطور التفاعل والتنقية ٨,٢ مجم (٢٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.62 (2H), 1.07 (6H), 2.05 (3H), 2.69 (2H), 2.75 (1H), 3.04 (1H), 3.60 (2H), 6.14 (1H), 6.76 (1H), 6.82 (1H), 7.03-7.09 (2H), 7.56 (1H), 7.62 (1H), 7.77 (1H), 7.93 (1H), 8.19 (1H), 9.37 (1H) ppm.

مثال 442

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠



يتحول ٣٣ مجم (٦١ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-

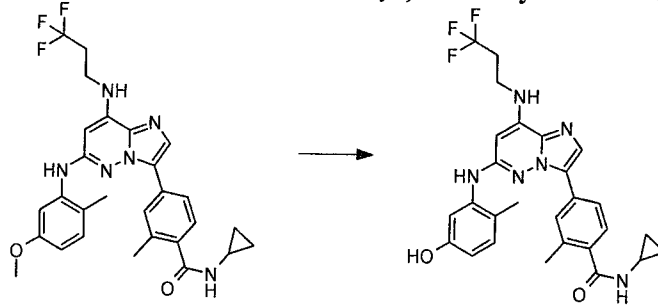
methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 422 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد ١٥

تطور التفاعل والتنقية ٩,٣ مجم (٢٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 2.36 (3H), 2.67 (2H), 2.81 (1H), 3.47 (2H), 5.78 (1H), 7.00 (1H), 7.05 (1H), 7.20-7.27 (2H), 7.33 (1H), 7.78 (1H), 7.87 (1H), 8.06 (1H), 8.28 (1H), 8.79 (1H), 9.71 (1H) ppm.

مثال 443 ٢٠

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

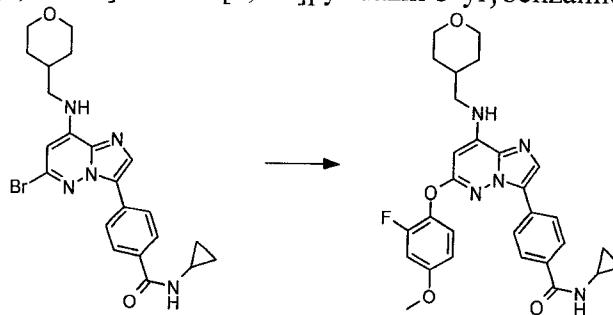


يتحول ١٠,٥ مجم (١٩ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(5-methoxy-2-

methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 430 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢ مجم (٢٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.47 (2H), 0.64 (2H), 2.11 (3H), 2.24 (3H), 2.69 (2H), 2.77 (1H), 3.48 (2H), 5.94 (1H), 6.42 (1H), 6.95 (1H), 7.10 (1H), 7.16 (1H), 7.20 (1H), 7.65-7.95 (3H), 8.01 (1H), 8.21 (1H), 9.06 (1H) ppm. مثال 444

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

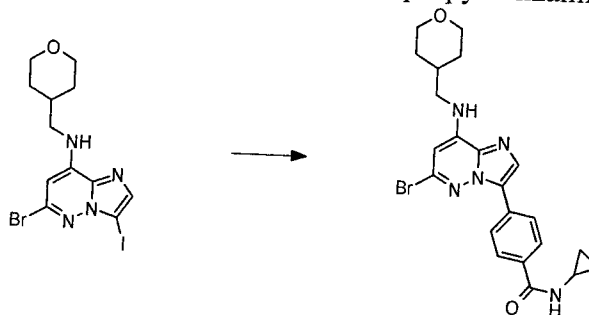


يتحول ٤٠٠ مجم (٨٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide المحضر طبقا للمثال 444a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٥٧ مجم (٥٤٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.53 (2H), 0.66 (2H), 1.22 (2H), 1.62 (2H), 1.94 (1H), 2.80 (1H), 3.17-3.32 (4H), 3.81 (3H), 3.84 (2H), 6.12 (1H), 6.84 (1H), 7.07 (1H), 7.34 (1H), 7.64 (2H), 7.74 (1H), 7.89 (2H), 7.98 (1H), 8.39 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 444a

4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropylbenzamide



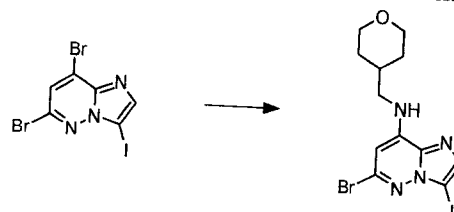
يتحول ١,٢٠ جم (٢,٧٥ مللي جزيء جرامى) 6-bromo-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى

444b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-

(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١,٠٨ جم (٨٤٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 444b

6-bromo-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

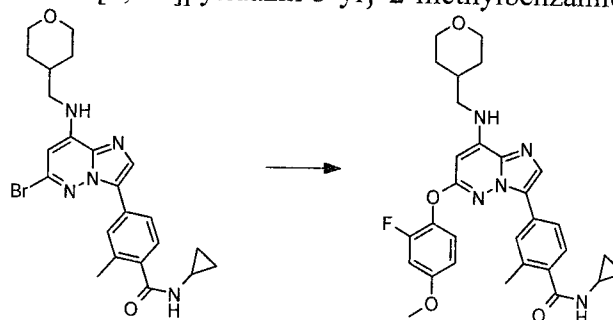


يتحول ٣ جم (٧,٤٥ مللي جزيء جرامى) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢,٨١ جم (٨١٪) من مركب العنوان.

مثال 445

N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



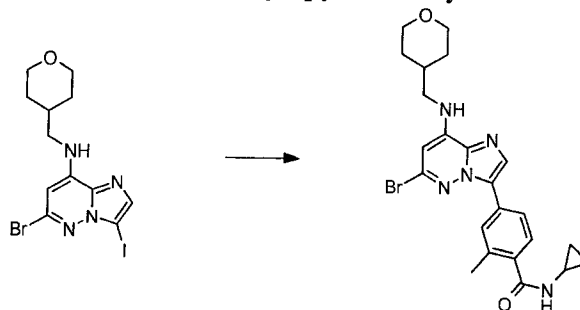
يتحول ٤٠٠ مجم (٨٢٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-

4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 445a بالنتشابه مع المثال 51 باستخدام 2-fluoro-4-methoxyphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٩٥ مجم (٦٥٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.22 (2H), 1.62 (2H), 1.95 (1H), 2.08 (3H), 2.77 (1H), 3.19-3.27 (4H), 3.77 (3H), 3.83 (2H), 6.12 (1H), 6.83 (1H), 7.05 (1H), 7.14 (1H), 7.33 (1H), 7.61 (1H), 7.67-7.74 (2H), 7.91 (1H), 8.21 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 445a

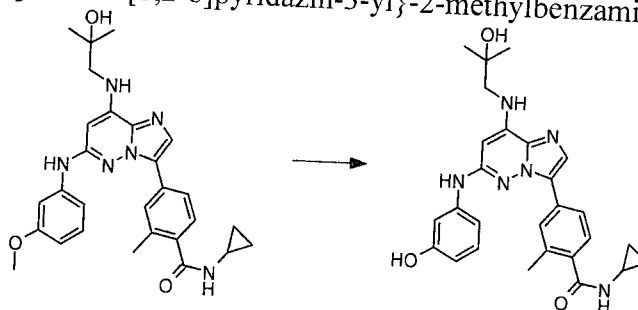
4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١,٥٨ جم (٣,٦٢ مللي جزيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 444b بالنتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية

١,٠٥ جم (٥٧٪) من مركب العنوان.

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-hydroxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٣٠ مجم (٦٠ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-

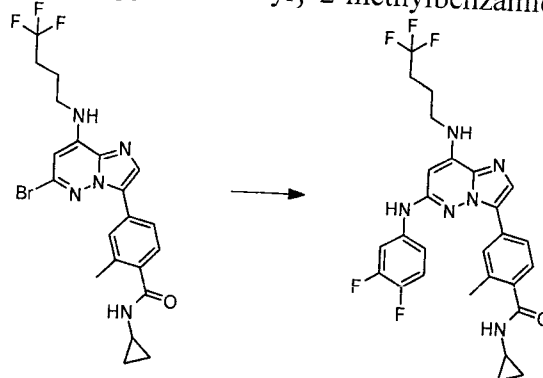
methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 403 بالمشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٩,٦٠ مجم (٣١٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 1.18 (6H), 2.37 (3H), 2.81 (1H), 3.14 (2H), 4.81 (1H), 5.88 (1H), 6.33 (1H), 6.49 (1H), 6.94 (1H), 7.03 (1H), 7.23 (1H), 7.32 (1H), 7.77 (1H), 7.89 (1H), 8.12 (1H), 8.29 (1H), 8.77 (1H), 9.25 (1H)

ppm.

مثال 447

N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٥



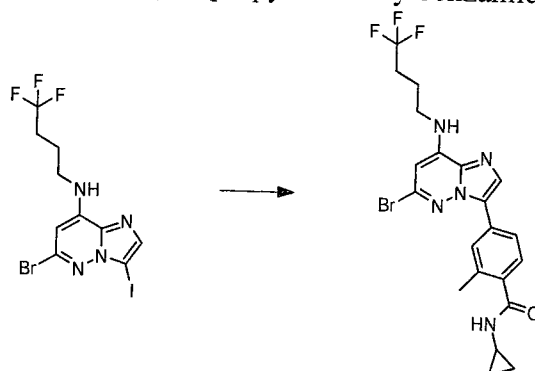
يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 3,4-difluoroaniline لإعطاء
بعد تطور التفاعل والتنقية ٦,٣ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.86 (2H), 2.26-2.43 (2H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.32-3.38 (2H), 5.75 (1H), 7.20-7.39 (4H), 7.75 (1H), 7.81 (1H), 7.90 (1H), 7.99 (1H), 8.28 (1H), 9.14 (1H) ppm. ٥

المثال الوسيطى 447a

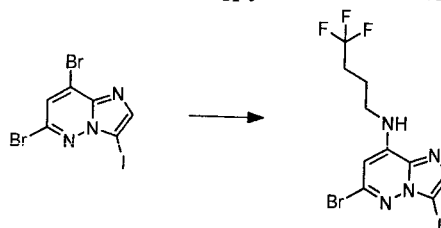
4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



١٠ يتحول ٤,٢٧ جم (٩,٥١ ملي جزيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-N-(4,4,4-trifluorobutyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 447b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢,٣٧ مجم (٥٠٪) من مركب العنوان.

١٥ المثال الوسيطى 447b

6-bromo-3-iodo-N-(4,4,4-trifluorobutyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتحول ٣,٩٦ جم (٩,٨٣ ملي جزيء جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96c بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام

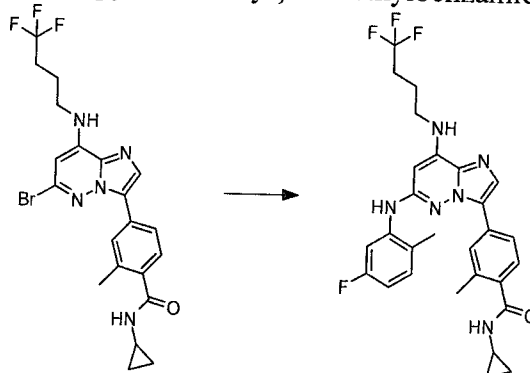
4,4,4-trifluorobutan-1-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣,٤٣ مجم (٧٤٪) من

مركب العنوان.

مثال 448

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر

طبقا للمثال الوسيط 447a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-fluoro-2-methylaniline

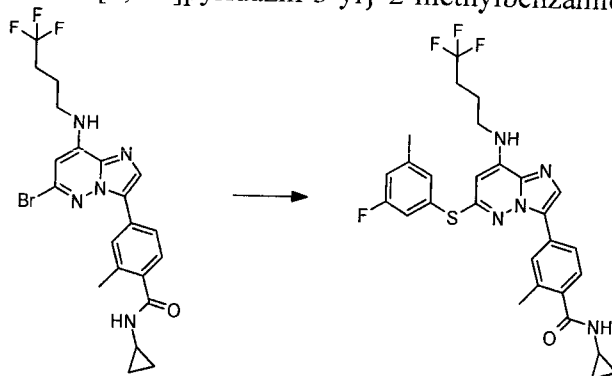
١٠ لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٥ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.89 (2H), 2.00 (2H), 2.20-2.33 (2H), 2.30 (3H), 2.50 (3H), 2.92 (1H), 3.39 (2H), 5.62 (1H), 5.77 (1H), 5.92 (1H), 6.02 (1H), 6.70 (1H), 7.14 (1H), 7.40 (1H), 7.65 (1H), 7.76 (1H), 7.84 (1H), 7.87 (1H) ppm.

مثال 449

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)

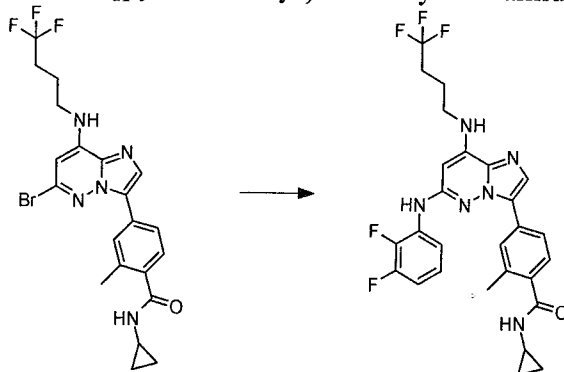
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylbenzene thiol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٤,٦ مجم (٥٠٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 1.97 (2H), 2.23 (2H), 2.36 (3H), 2.41 (3H), 2.92 (1H), 3.38 (2H), 5.79 (1H), 5.87 (1H), 5.91 (1H), 6.96 (1H), 7.17-7.29 (3H), 7.66 (1H), 7.69 (1H), 7.72 (1H) ppm.
مثال 450

N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

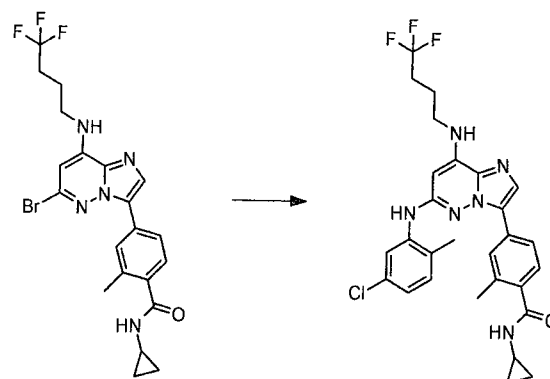


يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 2,3-difluoroaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠,٦ مجم (١٢٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 2.03 (2H), 2.28 (2H), 2.52 (3H), 2.93 (1H), 3.43 (2H), 5.64 (1H), 5.75 (1H), 5.91 (1H), 6.40 (1H), 6.81 (1H), 7.03 (1H), 7.40 (1H), 7.66 (1H), 7.78 (1H), 7.98 (1H), 8.07 (1H) ppm.
مثال 451

4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٢٠

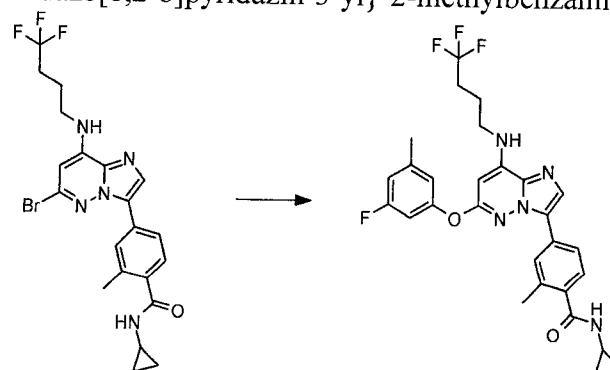
٤١٦



يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 5-chloro-2-methylaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٢,٧ مجم (١٤٪) من مركب العنوان. ٥

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61 (2H), 0.88 (2H), 1.99 (2H), 2.17-2.38 (2H), 2.29 (3H), 2.48 (3H), 2.92 (1H), 3.38 (2H), 5.60 (1H), 5.73 (1H), 5.90 (1H), 5.98 (1H), 6.99 (1H), 7.13 (1H), 7.43 (1H), 7.65 (1H), 7.76 (1H), 7.91 (1H), 7.93 (1H) ppm.
مثال 452

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino] imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٠

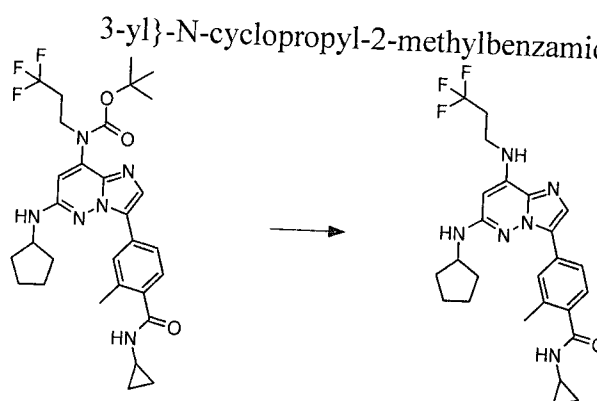


يتحول ٧٥ مجم (١٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 3-fluoro-5-methylphenol لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٢٧,٧ مجم (٣٢٪) من مركب العنوان. ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.60$ (2H), 0.88 (2H), 2.04 (2H), 2.28 (2H), 2.34 (3H), 2.37 (3H), 2.90 (1H), 3.46 (2H), 5.81 - 5.89 (3H), 6.77 - 6.87 (3H), 7.27 (1H), 7.66 (1H), 7.73 (1H), 7.77 (1H) ppm.

مثال 453

4-{6-(cyclopentylamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

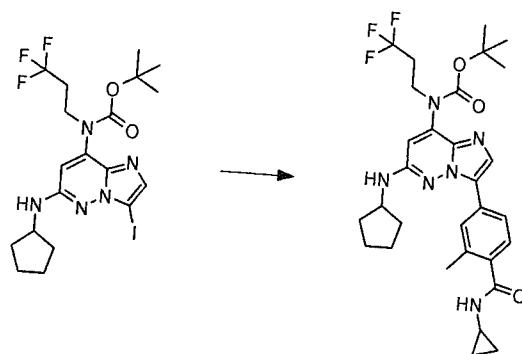


إلى محلول من ٩٠ مجم (١٥٣ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl {6-(cyclopentyl amino)-3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} (3,3,3-trifluoropropyl)carbamate المحضر طبقا للمثال الوسطي 453a في ١ ملليلتر dichloromethane يضاف ١٧٧ ميكرو لتر trifluoroacetic acid ويقرب الخليط لمدة ساعتين عند ٢٣° مئوية. يصب الخليط في ماء ويستخلص مع dichloromethane. يغسل الطور العضوي مع محلول sodium hydrogencarbonate ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تبقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٦٤,١ مجم (٨٢٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 0.50$ (2H), 0.64 (2H), 1.44 - 1.72 (6H), 1.90 - 2.05 (2H), 2.34 (3H), 2.62 (2H), 2.79 (1H), 3.41 (2H), 3.99 (1H), 5.57 (1H), 6.43 (1H), 6.92 (1H), 7.30 (1H), 7.73 (1H), 7.98 (1H), 8.17 (1H), 8.24 (1H) ppm.

المثال الوسطي 453a

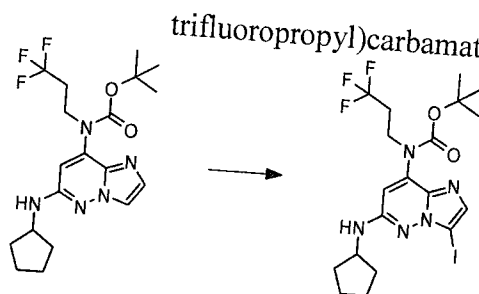
4-{6-(cyclopentylamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١٣٥ مجم (٢٥٠ ميكروجزيء جرامي) -3-(6-(cyclopentylamino)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(3,3,3-trifluoropropyl)carbamate للمثال الوسيطى 453b بالتشابه مع المثال الوسيطى 1a باستخدام 4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenylboronic acid لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٠١ مجم (٦٥٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 453b

tert-butyl [6-(cyclopentylamino)-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl](3,3,3-trifluoropropyl)carbamate

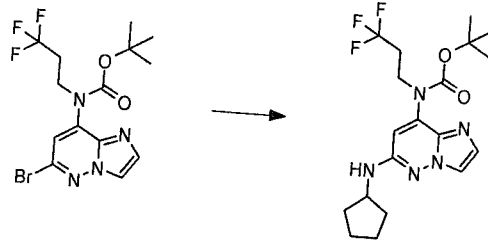


١٠

يتحول ١٩٧ مجم (٤٠٥ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl [6-(cyclopentylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl](3,3,3-trifluoropropyl)carbamate للمثال الوسيطى 453c بالتشابه مع المثال الوسيطى 96c لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٤١ مجم (٥٨٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 453c ١٥

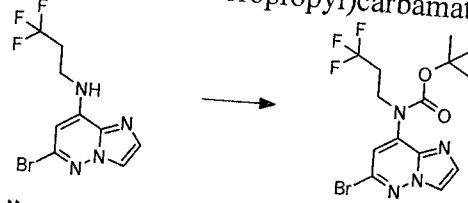
tert-butyl [6-(cyclopentylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl](3,3,3-trifluoropropyl)carbamate



يتحول ٢٠٠ مجم (٤٨٩ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(3,3,3-trifluoropropyl)carbamate المحضر طبقا للمثال الوسيطى 453d بالتشابه مع المثال الوسيطى 305 باستخدام cyclopentanamine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٢٠٥ مجم (١٠١٪) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 453d

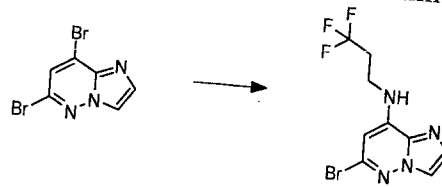
tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(3,3,3-trifluoropropyl)carbamate



إلى محلول من ١,٨٨ جم (٦,٠٨ مللي جزيء جرامي) 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine ١٠. مليلتر tetrahydrofuran يضاف ٢,٩٢ جم di-tert-butyl dicarbonate، ٧٤,٣ مجم N,N-dimethylpyridin-4-amine ويسخن الخليط لمدة ساعتين عند ٥٥° مئوية. يضاف ethyl acetate ويغسل الطور العضوي مع محلول sodium hydrogencarbonate مشبع ويجفف فوق sodium sulfate. بعد الترشيح وإزالة المذيب تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافى لإعطاء ٢,١٥ جم (٨٢٪) من مركب العنوان.

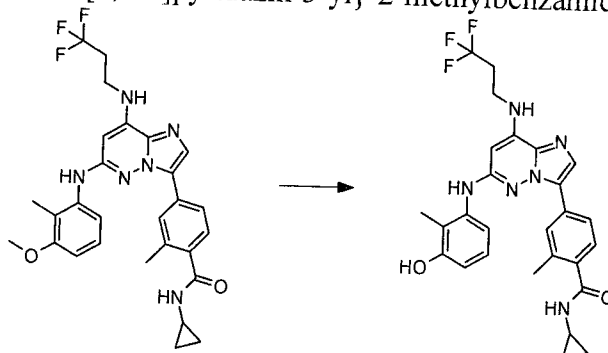
المثال الوسيطى 453e

6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتحول ٥ جم (١٨,٠٦ مللي جزيء جرامي) 6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazine ٢٠. المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96d بالتشابه مع المثال الوسيطى 1b باستخدام 3,3,3-trifluoro propan-1-amine لإعطاء بعد تطور التفاعل والتقية ٣,٠٤ جم (٤٩٪) من مركب العنوان.

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٤,١ مجم (٢٦ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(3-methoxy-2-

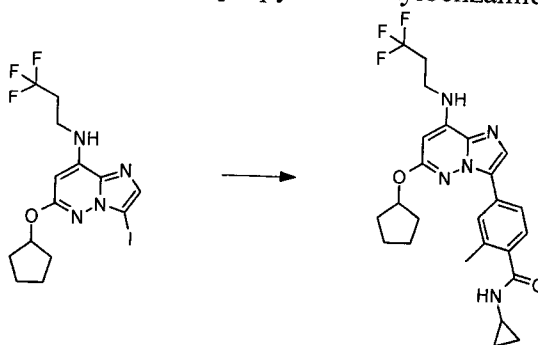
methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 426 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد

تطور التفاعل والتنقية ٤,٧ جم (٣٣٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 2.04 (3H), 2.23 (3H), 2.60-2.82 (3H), 3.48 (2H), 5.94 (1H), 6.58 (1H), 6.95 (1H), 7.06-7.29 (3H), 7.79 (1H), 7.81 (1H), 7.93 (1H), 8.03 (1H), 8.22 (1H), 9.24 (1H) ppm.

مثال 455

4-{6-(cyclopentyloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

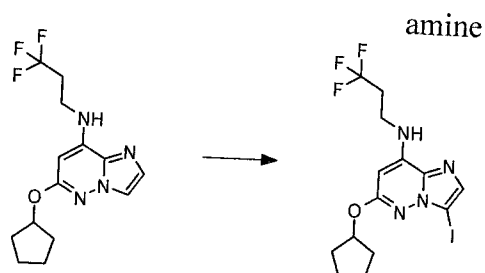


يتحول ٣٢ مجم (٧٣ ميكروجزيء جرامي) 6-(cyclopentyloxy)-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine مع المثال 1a باستخدام 4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl boronic acid بالتشابه مع المثال 455a لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ١٧,٤ جم (٤٧٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.65$ (2H), 0.91 (2H), 1.50-1.73 (6H), 1.84 (2H), 2.40 (2H), 2.48 (3H), 2.94 (1H), 4.08 (2H), 4.82 (1H), 5.26 (1H), 5.93 (1H), 7.10 (1H), 7.13 (1H), 7.40 (1H), 7.45 (1H), 7.64 (1H) ppm.

المثال الوسيطى 455a

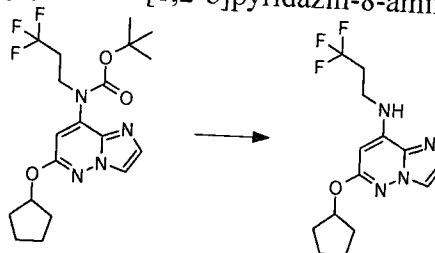
6-(cyclopentyloxy)-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-



يتحول ٤٢ مجم (١٣٤ ميكروجزيء جرامى) 6-(cyclopentyloxy)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine المحضر طبقا للمثال 455b بالتشابه مع المثال 96c لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٣٣ مجم (٥٦%) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 455b

6-(cyclopentyloxy)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

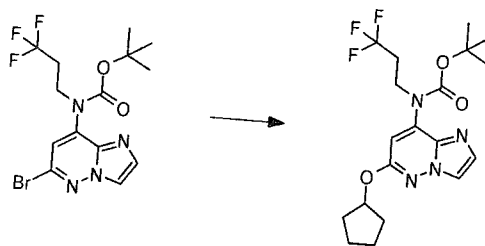


يتحول ٣٦١ مجم (بعد أقصى ٧٨٤ ميكروجزيء جرامى) tert-butyl [6-(cyclopentyl oxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl](3,3,3-trifluoropropyl)carbamate المحضر طبقا للمثال 455c بالتشابه مع المثال 453 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٣ مجم (١٧%) من مركب العنوان.

المثال الوسيطى 455c

tert-butyl [6-(cyclopentyloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl](3,3,3-trifluoropropyl)

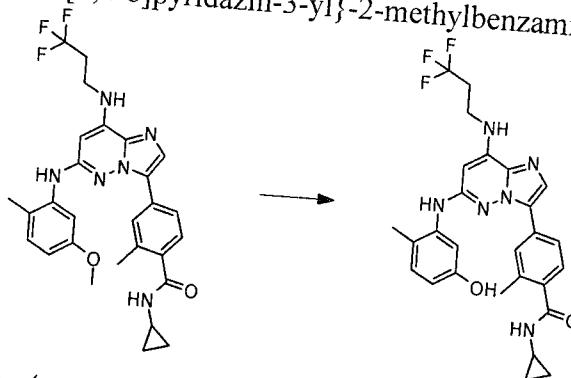
carbamate ٢٠



يتحول ٣٢١ مجم (٧٨٤ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl (6-bromoimidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)(3,3,3-trifluoropropyl)carbamate المحضر طبقا للمثال 453d بالتشابه مع المثال 51 باستخدام cyclopentanol لإعطاء بعد تطور التفاعل ٣٦١ مجم من مركب العنوان الذي يحتوي على مادة بادئة ومنتجات تتشق فيها carbanate.

مثال 456

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



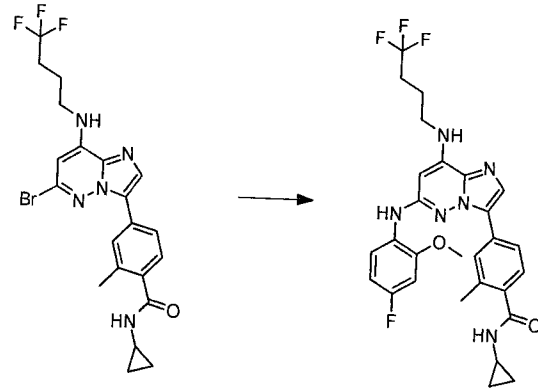
يتحول ١٠,٥ مجم (١٩ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال 430 بالتشابه مع المثال 280 لإعطاء بعد تطور التفاعل والتتقية ٢ مجم (١٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.48 (2H), 0.64 (2H), 2.21 (3H), 2.24 (3H), 2.60-2.83 (3H), 3.48 (2H), 5.94 (1H), 6.42 (1H), 6.95 (1H), 7.10 (1H), 7.16 (1H), 7.20 (1H), 7.79-7.90 (3H), 8.01 (1H), 8.21 (1H), 9.06 (1H) ppm.

مثال 457

N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٤٢٣

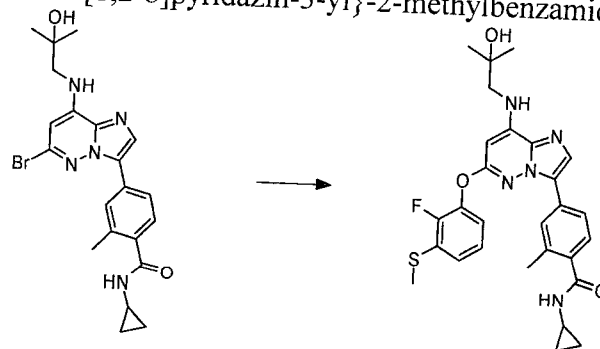


يتحول ١٥٠ مجم (٣٠٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقا للمثال الوسيطى 447a بالتشابه مع المثال 305 باستخدام 4-fluoro-2-methoxyaniline لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤٣,١ مجم (٢٤%) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.65 (2H), 0.91 (2H), 2.02 (2H), 2.28 (2H), 2.54 (3H), 2.94 (1H), 3.42 (2H), 3.92 (3H), 5.58 (1H), 5.66 (1H), 5.93 (1H), 6.63-6.71 (3H), 7.41 (1H), 7.63 (1H), 7.81 (1H), 8.01 (1H), 8.28 (1H) ppm.

مثال 458

١٠. N-cyclopropyl-4-{6-[2-fluoro-3-(methylsulfanyl)phenoxy]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٢ جم (٤,٣٦ مللي جزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(2-hydroxy-2-methyl

propyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقا للمثال الوسيطى 96a بالتشابه مع المثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol

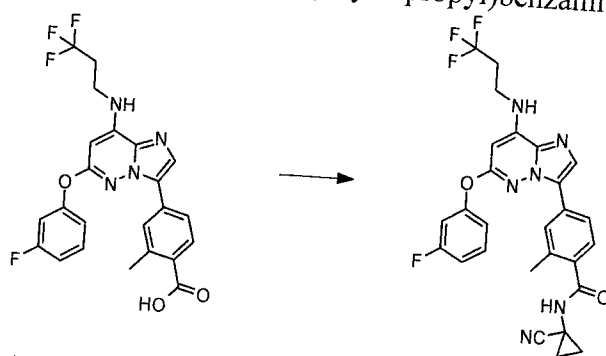
١٥ لإعطاء بعد تطور التفاعل والتنقية ٤,٦ مجم (٠,٢%) من مركب العنوان و ٩٣٣ مجم (٤٢%)

من مركب العنوان الموصوف في المثال 92.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.67 (2H), 1.21 (6H), 2.14 (3H), 2.52 (3H), 2.80 (1H), 3.33 (2H), 4.78 (1H), 6.27 (1H), 7.05 (1H), 7.17 (1H), 7.26 (1H), 7.28-7.34 (2H), 7.64 (1H), 7.70 (1H), 7.95 (1H), 8.23 (1H) ppm.

مثال 459

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)benzamide



يقرب طوال الليل عند ٢٣° مئوية خليط مشتمل على ١٠,٥ مجم (٢٢ ميكروجزيء جرمي)

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino] imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid ١٠. ٣,٩٤ مجم 459a، المحضر طبقاً للمثال الوسيط

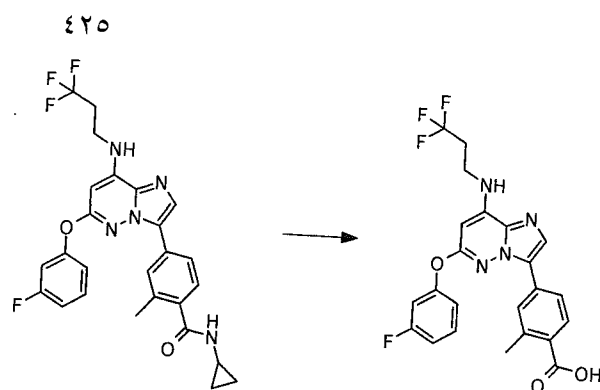
N-[(dimethylamino)(3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b] pyridin-3-yloxy)methylene]-N-methyl methan aminium ١٢,٦ مجم ٤,٠٦ hexafluorophosphate N,N-dimethylpyridin-4-amine و ٠,٥ مليلتر N,N-dimethylformamide. يزال المذيب وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي

لإعطاء ٤,٥ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1.21 (2H), 1.50 (2H), 2.16 (3H), 2.68 (2H), 3.60 (2H), 6.14 (1H), 7.14 (2H), 7.25 (2H), 7.49 (1H), 7.67-7.76 (2H), 7.81 (1H), 7.97 (1H), 9.09 (1H) ppm.

المثال الوسيط 459a

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid ٢٠.



يسخن عند ١٢٠° مئوية لمدة ١٠ ساعات خليط مشتمل على ٢٣١,٨ مجم (٤٥١)

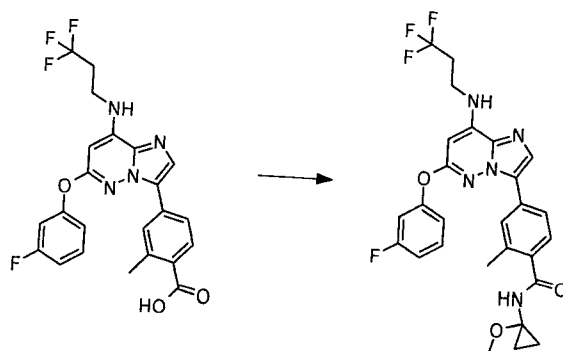
ميكروجزيء جرامي) (3,3,3-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-

طبقاً لمثال 80 و ٧,٧٣ مليلتر hydrobromic acid. يضاف ماء، تزال المادة المترسبة بالترشيح وتنقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٧٤ مجم (٢٤%) من مركب العنوان

المحتوي على حوالي ٣٠% (3,3,3-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

مثال 460

١٠. 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-(1-methoxycyclopropyl)-2-methylbenzamide



يتحول ١٠,٥ مجم (٢٢ ميكروجزيء جرامي) (3,3,3-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid

١٥ طبقاً للمثال الوسطي 459a بطريقة مشابهة لمثال 459

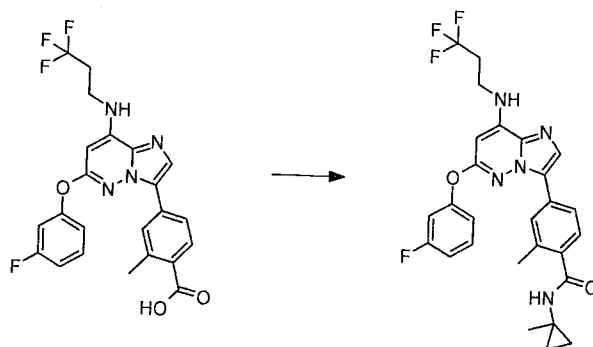
باستخدام 1-methoxycyclopropanaminium chloride ليعطي بعد التفاعل والتنقية ١٠,٧

مجم (٨٥%) من مركب العنوان.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ=0.84 (2H), 0.97 (2H), 2.15 (3H), 2.68 (2H), 3.24 (3H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 7.09-7.16 (2H), 7.21 (1H), 7.25 (1H), 7.49 (1H), 7.67 (1H), 7.71 (1H), 7.78 (1H), 7.94 (1H), 9.04 (1H) ppm.

مثال 461

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)benzamide



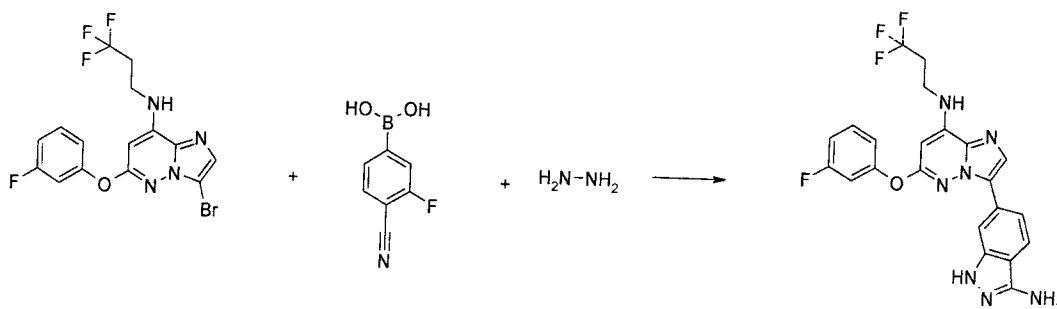
يتحول ١٠,٥ مجم (٢٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid طبقاً للمثال الوسيط 459a بطريقة مشابهة لمثال 459 باستخدام 1-methoxycyclopropanaminium chloride (٩٨٪) من مركب العنوان.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.74 (2H), 0.85 (2H), 1.51 (3H), 2.31 (3H), 2.58 (2H), 3.68 (2H), 5.89 (1H), 5.99 (1H), 6.07 (1H), 6.94-7.09 (3H), 7.23 (1H), 7.39 (1H), 7.61 (1H), 7.73 (2H) ppm.

١٥

مثال 462

3-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-6-(3-fluorophenoxy)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتحول ٤٢ مجم (١٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3-bromo-6-(3-fluorophenoxy)-N-(3,3,3-

trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine 462^a الوسطي

بطريقة مشابهة لمثال 101 باستخدام 4-cyano-3-fluorophenyl)boronic acid لإعطاء 2-

fluoro-4-[6-(3-fluoro-phenoxy)-8-(3,3,3-trifluoro-propylamino)-imidazo[1,2-
hydrazine (٢ ملي جزيء جرامي) b]pyridazin-3-yl]-benzonitrile ٥

hydrate ويسخن الخليط عند ٨٠° مئوية طوال الليل. بعد التفاعل والتنقية نحصل على ٥,١

مجم (١١٪) من مركب العنوان.

UPLC-MS : RT = ١,١٤ ، MW الموجود = ٤٧٢,٤ ، MW المحسوب = ٤٧١,٤

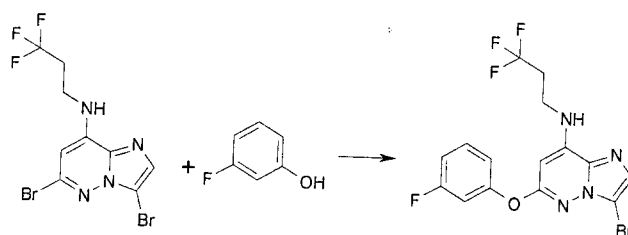
¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.65 (3H), 3.58 (3H), 5.32 (2H), 6.06

(1H), 7.00-7.21 (3H), 7.38 (1H), 7.49 (1H), 7.59 (1H), 7.73 (1H), 7.83 (1H), 7.91 ١٠

(1H), 11.31 (1H)

المثال الوسطي 462a

3-bromo-6-(3-fluorophenoxy)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



يتحول ٤٤٨,٩ مجم (١,١٦ ملي جزيء جرامي) 3,6-dibromo-N-(3,3,3-

trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine 462b الوسطي

بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء ١٠٥,٧ مجم (٢٢٪) من مركب

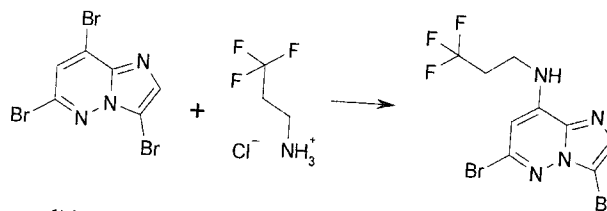
العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.55-2.73 (2H), 3.55 (2H), 6.06 (1H), ٢٠

7.00-7.09 (2H), 7.11-7.22 (1H), 7.33-7.49 (1H), 7.56 (1H), 7.82 (1H)

المثال الوسطي 462b

3,6-dibromo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine



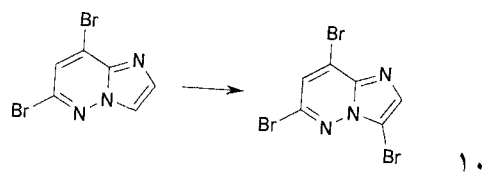
٣ يتحول 3,6-dibromo-N-(3,3,3-trifluoropropyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-amine

جم (٨,٤٣ مللي جزئي جرامي) 3,6,8-tribromoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 462c بطريقة مشابهة للمثال الوسيط 1b باستخدام 3,3,3-trifluoropropan-1-aminium chloride لإعطاء ٢,٩٧ جم (٩١٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 2.52-2.73 (2H), 3.56 (2H), 6.45 (1H), 7.61 (1H), 8.01 (1H)

المثال الوسيط 462c

3,6,8-tribromoimidazo[1,2-b]pyridazine



١٠ إلى معلق مقلب من ١٠٠ جم (٣٦١,١ مللي جزئي جرامي)

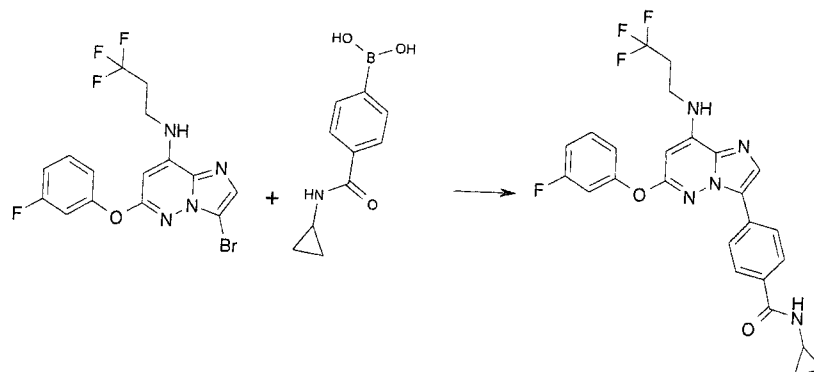
6,8-dibromoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمركب الوسيط 96d في ١,٦ لتر

acetic acid يضاف ٦٩,٢ جم (٤٣٣,٣ مللي جزئي جرامي) bromine عند درجة حرارة الغرفة ويقلب الخليط لمدة ساعة واحدة. ترشح المادة المترسبة، تغسل مع ماء وتذاب في ١٠ لتر DCM. يغسل الطور العضوي مع محلول sodium hydrogen carbonate مشبع، يجفف فوق sodium sulfate، يرشح ويتبخّر لإعطاء ٨١,٩٩ جم (٦٤٪) من مركب العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 7.96 (1H), 8.04 (1H).

مثال 463

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide



يتحول ٤٢ مجم (١٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3-bromo-6-(3-fluorophenoxy)-N-(3,3,3-

trifluoropropyl)imidazo[1,2-b] pyridazin-8-amine 462a

بطريقة مشابهة للمثال 101 باستخدام 4-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl]boronic acid

٥ لإعطاء ٢,٩ جم (٥٠٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS : RT = ١,٣١ ، MW الموجود = ٥٠٠,٥ ، MW المحسوب = ٤٩٩,٥

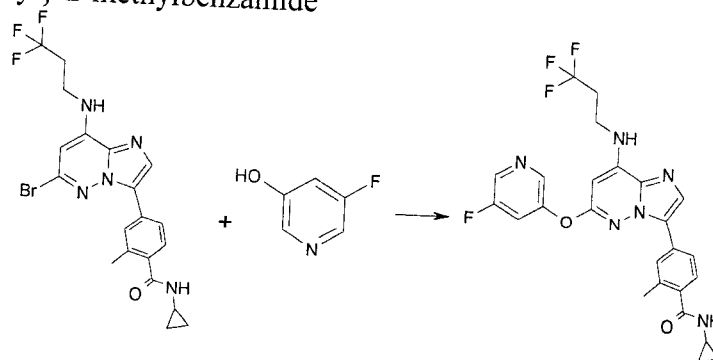
¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.52 (2H), 0.66 (2H), 2.67 (2H), 2.79

(1H), 3.59 (2H), 6.14 (1H), 7.08-7.17 (2H), 7.24 (1H), 7.33-7.60 (2H), 7.68 (1H),

7.77 (1H), 7.95 (1H), 8.01 (1H), 8.40 (1H).

١٠ مثال 464

N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ٤٨ مجم (١٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-

trifluoropropyl)amino] imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-

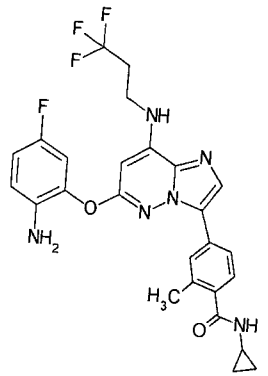
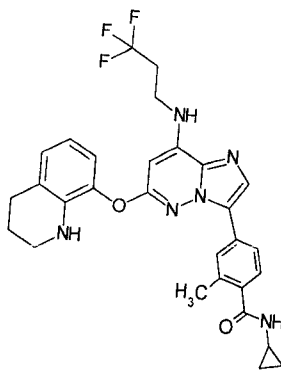
١٥ methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 247a بطريقة مشابهة للمثال 51 باستخدام

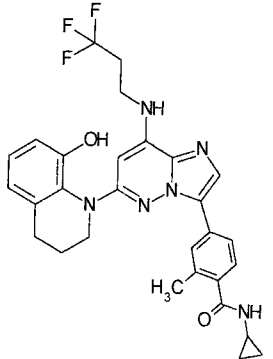
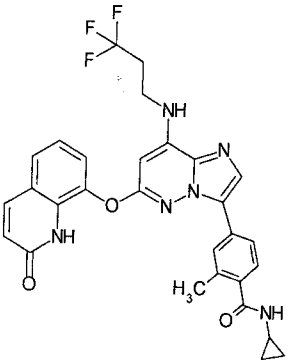
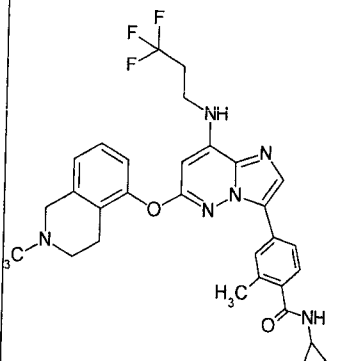
5-fluoropyridin-3-ol لإعطاء ٨,١ مجم (١٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

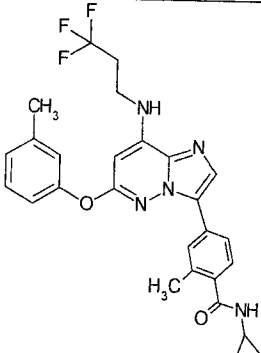
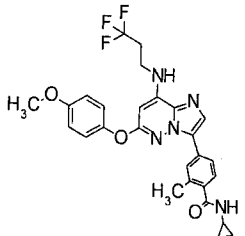
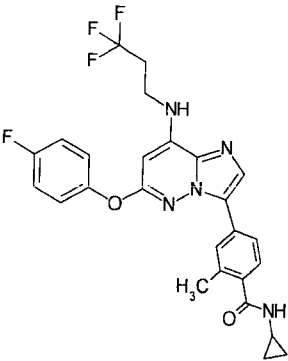
UPLC-MS : RT = ١,١٩ ، MW الموجود = ٥١٥,٥ ، MW المحسوب = ٥١٤,٥

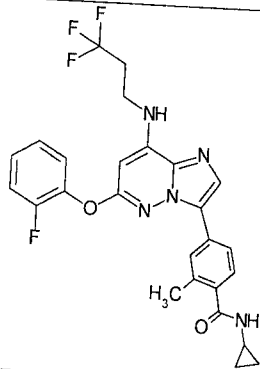
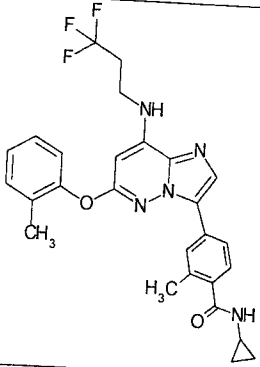
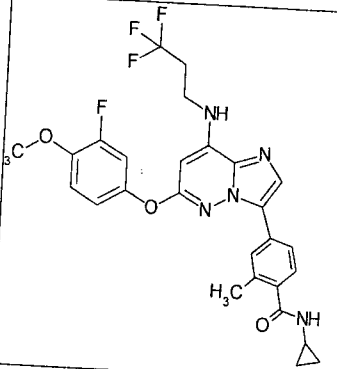
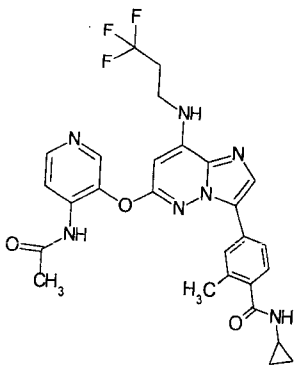
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.41-0.54 (2H), 0.58-0.71 (2H), 2.14 (3H), 2.59-2.85 (3H), 3.61 (2H), 6.21 (1H), 7.17 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 7.81 (1H), 7.93 (1H), 7.95-8.06 (1H), 8.22 (1H), 8.46-8.63 (2H)

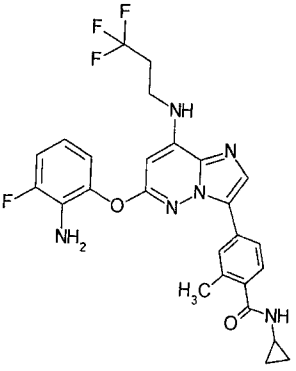
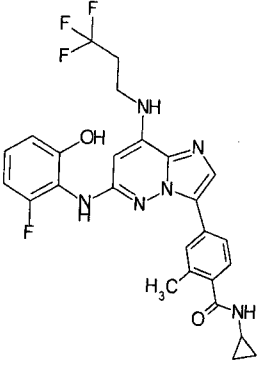
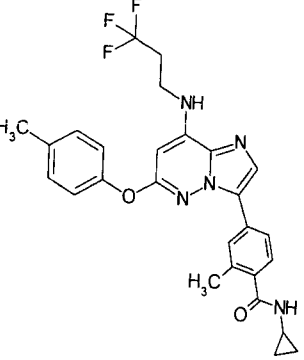
تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 51 باستخدام phenols أو anilines مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

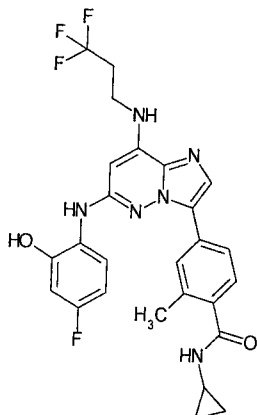
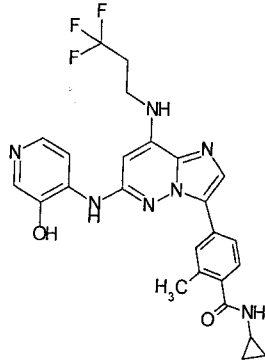
البيانات التحليلية	الاسم	البناء	مثال
MW = ١,٢٥ = RT الموجود MW = ٥٢٩,٥ = المحسوب ٥٢٨,٥ = $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.43-0.51 (2H), 0.58-0.69 (2H), 2.15 (3H), 2.60-2.82 (3H), 3.59 (2H), 4.83 (2H), 6.10 (1H), 6.74-6.82 (1H), 6.85 (1H), 7.03 (1H), 7.15 (1H), 7.61-7.70 (2H), 7.84 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H)	4-{6-(2-amino-5-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		465
MW = ١,٣٦ = RT الموجود MW = ٥٥١,٦ = المحسوب ٥٥٠,٦ = $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.48-0.54 (2H), 0.63-0.70 (2H), 1.76-1.82 (2H), 2.19 (3H), 2.66-2.78 (4H), 2.80 (1H), 3.12-3.20 (2H), 3.61 (2H), 5.24 (1H), 6.08 (1H), 6.50 (1H), 6.82 (1H), 6.90 (1H), 7.18 (1H), 7.60 (1H), 7.72-7.77 (1H), 7.87 (1H), 7.95 (1H), 8.23 (1H)	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		466

الموجود MW ١,١٩ = RT المحسوب MW ٥٥١,٦ = ٥٥٠,٦ = ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.50-0.56 (2H), 0.64-0.71 (2H), 1.88 (2H), 2.31 (3H), 2.62 (2H), 2.69 (2H), 2.83 (1H), 3.44 (2H), 3.84 (2H), 5.72 (1H), 6.66 (1H), 6.74 (1H), 6.90-6.94 (1H), 7.11 (1H), 7.27 (1H), 7.84 (1H), 7.92 (1H), 7.96 (1H), 8.25 (1H), 9.29 (1H) Isomer!	N-cyclopropyl-4-{6-(8-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		467
الموجود MW ١,٠١ = RT المحسوب MW ٥٦٣,٥ = ٥٦٢,٥ = ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.47-0.51 (2H), 0.64-0.69 (2H), 2.06 (3H), 2.71-2.82 (3H), 3.66 (2H), 6.25 (1H), 6.55 (1H), 7.08 (1H), 7.26 (1H), 7.54 (1H), 7.57 (1H), 7.62-7.65 (2H), 7.66-7.71 (1H), 7.93 (1H), 8.02 (1H), 8.20 (1H)	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-8-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		468
الموجود MW ٠,٩٥ = RT المحسوب MW ٥٦٥,٦ = ٥٦٤,٦ = ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.50 (2H), 0.58-0.68 (2H), 2.09 (3H), 2.28 (3H), 2.53 (2H), 2.60-2.81 (5H), 3.51	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		469

(2H), 3.59 (2H), 6.11 (1H), 6.97-7.06 (2H), 7.12 (1H), 7.16-7.24 (1H), 7.58-7.67 (2H), 7.71 (1H), 7.91 (1H), 8.18 (1H)			
الموجود MW ،١،٤٢ = RT المحسوب MW ،٥١٠،٥ = ٥٠٩،٥=	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(3-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		470
الموجود MW ،١،٣٤ = RT المحسوب MW ،٥٢٦،٥ = ٥٢٥،٥= ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.50 (2H), 0.60-0.68 (2H), 2.11 (3H), 2.60-2.73 (2H), 2.77 (1H), 3.59 (2H), 3.75 (3H), 6.07 (1H), 6.99 (2H), 7.13-7.22 (3H), 7.58-7.67 (2H), 7.77 (1H), 7.91 (1H), 8.19 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		471
الموجود MW ،١،٣٦ = RT المحسوب MW ،٥١٤،٥ = ٥١٣،٥= ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.47 (2H), 0.63 (2H), 2.13 (3H), 2.60-2.73 (2H), 2.73-2.82 (1H), 3.60 (2H), 6.11 (1H), 7.16 (1H), 7.23-7.36 (4H), 7.60-7.70 (2H), 7.72 (1H), 7.92 (1H), 8.20 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		472

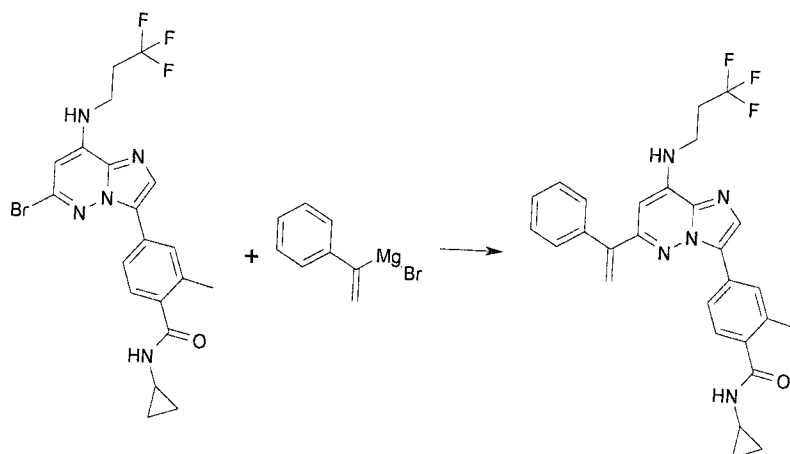
الموجود MW ، ١,٣٦ = RT المحسوب MW ، ٥١٤,٥ = ٥١٣,٥=	N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		473
الموجود MW ، ١,٤٠ = RT المحسوب MW ، ٥١٠,٥ = ٥٠٩,٥=	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		474
الموجود MW ، ١,٣٥ = RT المحسوب MW ، ٥٤٤,٥ = ٥٤٣,٥=	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		475
الموجود MW ، ٠,٩٨ = RT المحسوب MW ، ٥٥٤,٥ = ٥٥٣,٥= ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.55 (2H), 0.60-0.69 (2H), 2.20-2.27 (3H), 2.36 (3H), 2.65-2.85 (3H), 3.69 (2H), 6.76 (1H), 7.38 (1H), 7.84-7.93 (2H), 7.95-8.04 (2H), 8.09 (1H), 8.23-8.34 (3H), 8.36 (1H)	4-(6-{[4-(acetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		476

الموجود MW ١,٢٨ = RT المحسوب MW ٥٢٩,٥ = ٥٢٨,٥ = ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.53 (2H), 0.58-0.69 (2H), 2.13 (3H), 2.59-2.85 (3H), 3.50-3.66 (2H), 4.98 (2H), 6.11 (1H), 6.53-6.63 (1H), 6.93 (1H), 6.96-7.03 (1H), 7.14 (1H), 7.60-7.68 (2H), 7.80 (1H), 7.89-7.95 (1H), 8.22 (1H)	4-{6-(2-amino-3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		477
الموجود MW ١,١٠ = RT المحسوب MW ٥٢٩,٥ = ٥٢٨,٥ = ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.52 (2H), 0.59-0.69 (2H), 2.17 (3H), 2.58-2.82 (3H), 3.49 (2H), 5.89 (1H), 6.67-6.77 (2H), 6.99-7.10 (1H), 7.10-7.19 (2H), 7.68-7.75 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 7.87 (1H), 8.21 (1H), 9.78 (1H) Isomer	N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		478
الموجود MW ١,٤١ = RT المحسوب MW ٥١٠,٥ = ٥٠٩,٥ = ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.50 (2H), 0.59-0.67 (2H), 2.09 (3H), 2.31 (3H), 2.59-2.82 (3H), 3.58 (2H), 6.09 (1H), 7.15 (3H), 7.25 (2H), 7.60-7.68 (2H),	N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(4-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		479

7.75 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H)			
الموجود MW ، ١,٢٥ = RT المحسوب MW ، ٥٢٩,٥ = ٥٢٨,٥ = ¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.45-0.55 (2H), 0.60-0.71 (2H), 2.33 (3H), 2.67 (2H), 2.80 (1H), 3.43-3.53 (2H), 6.21 (1H), 6.53-6.63 (1H), 6.67 (1H), 7.18 (1H), 7.30 (1H), 7.76 (1H), 7.78-7.86 (1H), 7.90 (1H), 7.98-8.14 (3H), 8.28 (1H), 10.28 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		480
الموجود MW ، ٥٠,٨٤ = RT المحسوب MW ، ٥١٢,٥ = ٥١١,٥ = ¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.47-0.56 (2H), 0.62-0.71 (2H), 2.39 (3H), 2.68 (2H), 2.82 (1H), 3.45-3.56 (2H), 6.46 (1H), 7.32-7.42 (2H), 7.77-7.85 (2H), 7.88 (1H), 8.00 (1H), 8.06 (1H), 8.14 (2H), 8.29 (2H)	N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxypyridin-4-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		481

مثال 482

N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(1-phenylethenyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide

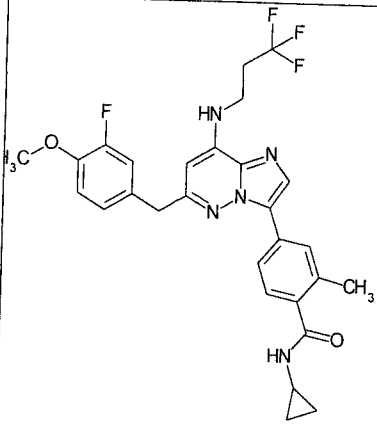
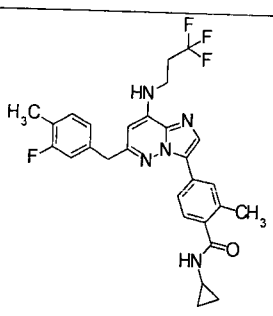


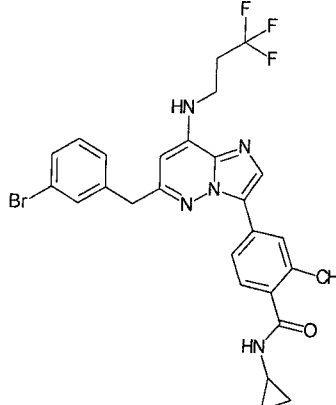
إلى محلول مقلب من ٢٤ مجم (٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methyl benzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 247a في ١ ملليلتر THF، يضاف بالتدريج ١ ملليلتر (٠,٥ مللي جزيء جرامي) من ٠,٥ جزيئي جرامي محلول من 1-bromo(phenylethenyl)magnesium في THF عند درجة حرارة الغرفة. بعد التقلب طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة، يسخن الخليط عند ٥٠° مئوية ويقلب لمدة ٣ أيام أكثر لإعطاء ١,٧ مجم (٥٠٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

UPLC-MS: RT = ١,٣٦، MW الموجود = ٥٠٦,٥، MW المحسوب = ٥٠٥,٥

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.42-0.50 (2H), 0.59-0.66 (2H), 2.15 (3H), 2.61-2.71 (2H), 2.77 (1H), 3.60 (2H), 5.74 (1H), 5.99 (1H), 6.36 (1H), 7.16-7.20 (2H), 7.34-7.45 (3H), 7.55 (2H), 7.79-7.84 (1H), 7.86 (1H), 8.01 (1H), 8.22 (1H)

تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 482 باستخدام عوامل كاشفة Grignard مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

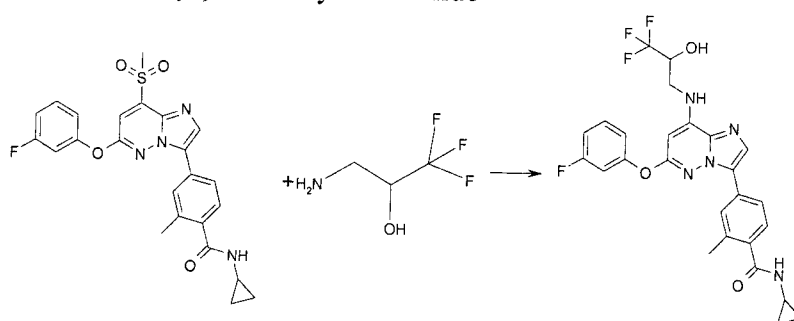
البيانات التحليلية	الاسم	البناء	مثال
$RT = 1.33$ $MW_{\text{الموجود}} = 542.5$ $MW_{\text{المحسوب}} = 541.5$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.47-0.53 (2H), 0.62-0.69 (2H), 2.32 (3H), 2.64 (2H), 2.77-2.84 (1H), 3.53 (2H), 3.76 (3H), 3.96 (2H), 6.20 (1H), 7.04-7.12 (2H), 7.17-7.23 (1H), 7.30 (1H), 7.47 (1H), 7.93-7.98 (3H), 8.27 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		483
$RT = 1.25$ $MW_{\text{الموجود}} = 526.5$ $MW_{\text{المحسوب}} = 525.5$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.47-0.53	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-4-methylbenzyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		484

(2H), 0.62-0.68 (2H), 2.14-2.17 (3H), 2.31 (3H), 2.59-2.71 (2H), 2.80 (1H), 3.53 (2H), 3.99 (2H), 6.21 (1H), 7.06 (1H), 7.13 (1H), 7.16-7.22 (1H), 7.30 (1H), 7.47 (1H), 7.92-7.99 (3H), 8.27 (1H)	methylbenzamide		
١,٤٤ = RT = MW الموجد MW المحسوب ٥٧٣,٤ ٥٧٢,٤ = ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.47-0.53 (2H), 0.62-0.68 (2H), 2.33 (3H), 2.58-2.70 (2H), 2.80 (1H), 3.54 (2H), 4.03 (2H), 6.24 (1H), 7.27 (1H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.39-	4-{6-(3-bromobenzyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		485

7.44 (1H), 7.47-			
7.53 (1H), 7.57-			
7.61 (1H), 7.95			
(3H), 8.27 (1H)			

مثال 486

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



٥ إلى محلول مقلب من ٩٦ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3- (جرامي) N-cyclopropyl-4-[6-(3-

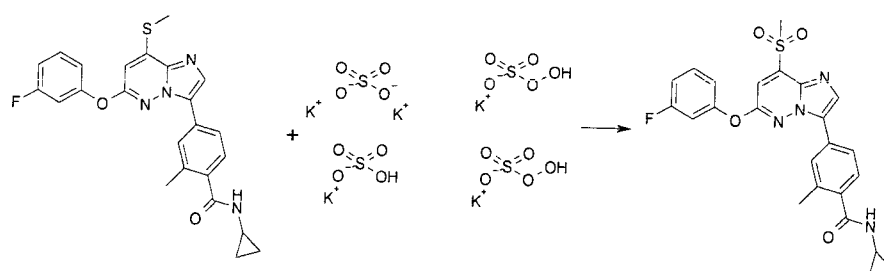
fluorophenoxy)-8-(methyl sulfonyl) imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl]-2-methyl benzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486a في ٢ مليلتر NMP، يضاف ٧٧,٥ مجم (٠,٦ ملي جزيء جرامي) 3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol و ٧٧,٥ مجم (٠,٦ ملي جزيء جرامي) DIPEA ويسخن الخليط عند ١٦٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة في فرن ميكرووف.

١٠ بعد التفاعل والتنقية نحصل على ١٠,٥ مجم (٩%) من مركب العنوان.

UPLC-MS : RT = ١,٢٣ ، MW الموجود = ٥٣٠,٥ ، MW المحسوب = ٥٢٩,٥

المثال الوسيط 486a

N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



١٥

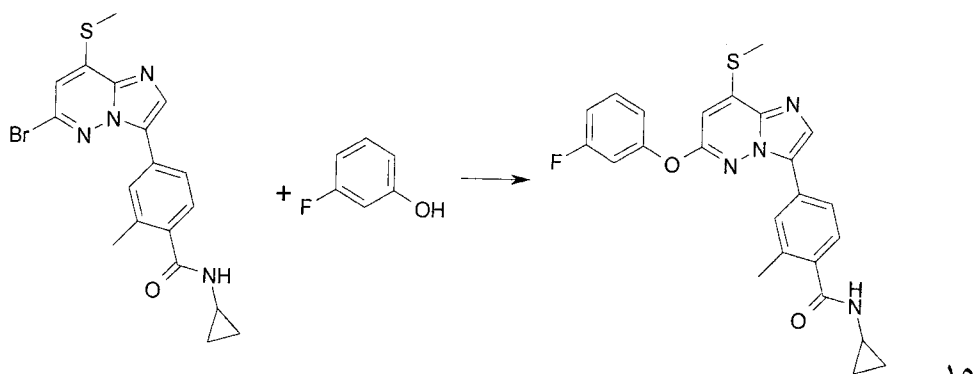
إلى محلول مقلب من ٤,٩٦ جم (١١,٠٦ مللي جزئي جرامي) N-cyclopropyl-4-[6-(3-

fluoro phenoxy)-8-(methyl sulfanyl) imidazo[1,2-b] pyridazin-3-yl]-2-methyl benzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486b في DMF (٢٥٠ ملليلتر) يضاف ٢٠,٤ جم (٣٣,١٨ مللي جزئي جرامي) oxone دفعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. بعد التفاعل لمدة ٧٢ ساعة، يضاف أيضاً ٣٠ جم (٥٥ مللي جزئي جرامي) oxone ويسخن الخليط عند ٧٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. إن الاستخلاص مع ethyl acetate / ماء، ترشيح الطور العضوي خلال مرشح Whatman وتبخير الطور العضوي، ينتجون المنتج الخام (٤,٩٦ جم، ٩٣٪) والذي يستخدم بدون تنقية إضافية.

¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.64 (2H), 2.73-2.82 (1H), 3.65 (3H), 7.19-7.24 (2H), 7.24-7.29 (1H), 7.39-7.45 (1H), 7.53-7.61 (2H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 8.28 (1H), 8.37 (1H) ١٠

المثال الوسيط 486b

N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



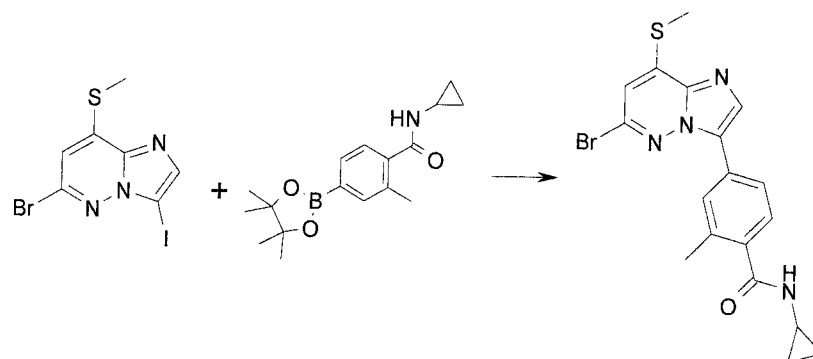
يتحول ٨ جم (١٩,٢ مللي جزئي جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486c بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 3-fluorophenol لإعطاء ٤,٩٦ جم (٤٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.60-0.67 (2H), 2.13 (3H), 2.65 (3H), 2.76 (1H), 6.99 (1H), 7.15-7.25 (3H), 7.37 (1H), 7.49-7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.73 (1H), 8.06 (1H), 8.24 (1H) ٢٠

المثال الوسيط 486c

4-[6-bromo-8-(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٤٢,١ جم (١١٣,٩ ملي جزيء جرامي) 6-bromo-3-iodo-8-

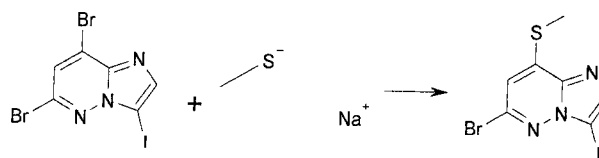
(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486d بطريقة

مشابهة لمثال 1a باستخدام 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide لإعطاء ١٧,٧٨ جم (٣٤٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.47-0.53 (2H), 0.62-0.70 (2H), 2.36 (4H), 2.64 (3H), 2.81 (1H), 7.19 (1H), 7.40 (1H), 7.86 (1H), 7.90 (1H), 8.12 (1H), 8.31 (1H)

المثال الوسيط 486d

6-bromo-3-iodo-8-(methylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazine



إلى محلول مقلب من ٥١,٢ جم (١٤٦,٨ ملي جزيء جرامي) 6,8-dibromo-3-

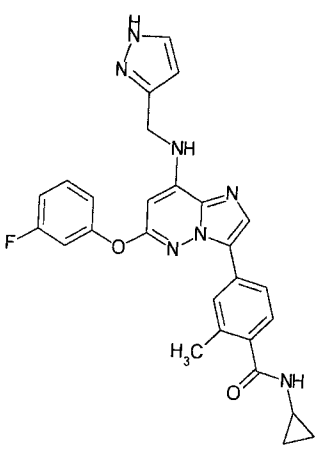
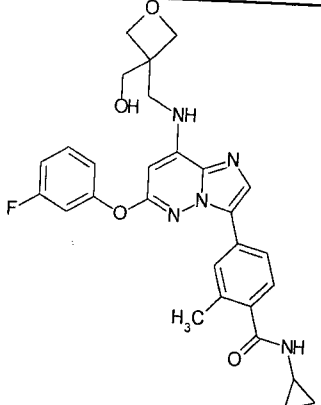
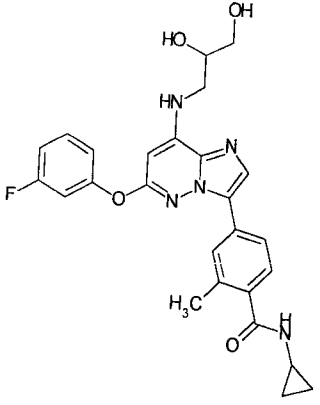
iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 96c في NMP (٤٥٠ مليلتر)، يضاف ١٢,٣٥ جم (١٧٦,٢ ملي جزيء جرامي) sodium methanethiolate دفعة واحدة عند صفر مئوية. بعد التفاعل لمدة ١٥ دقيقة، يضاف ٧٠٠ مليلتر ماء وتزال بالتريشيع المادة المترسبة وتجفف. إن السحق مع ether، التريشيع والتجفيف بالشفط. ينتجون ٤٤,٣ جم

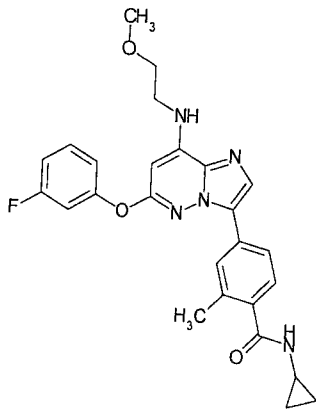
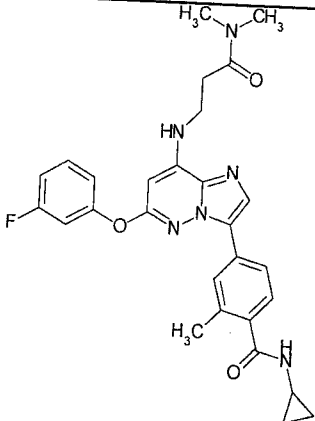
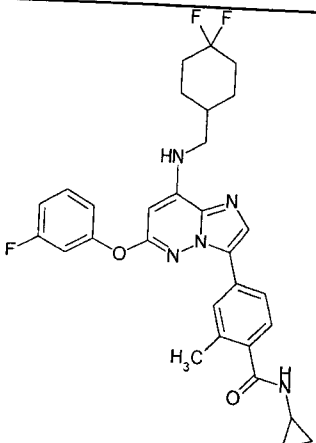
(٦٥٪) من مركب العنوان.

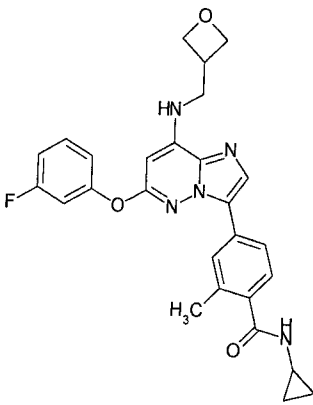
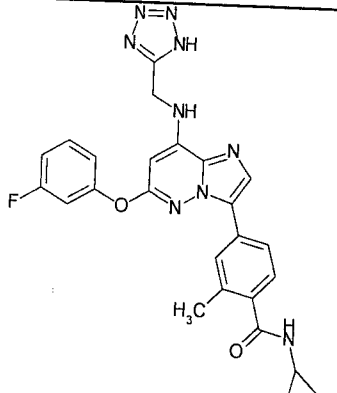
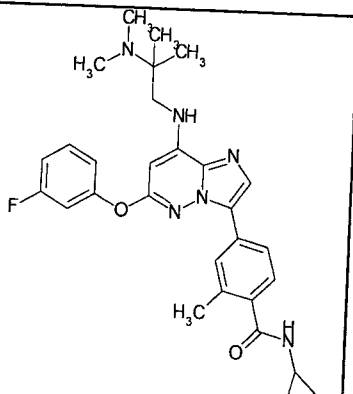
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.62 (4H), 7.15 (1H), 7.75 (1H)

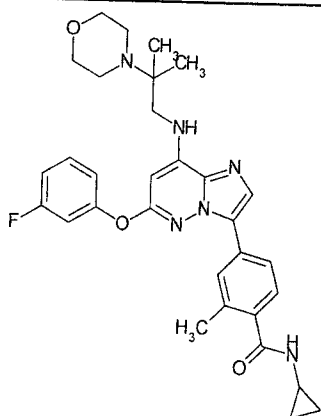
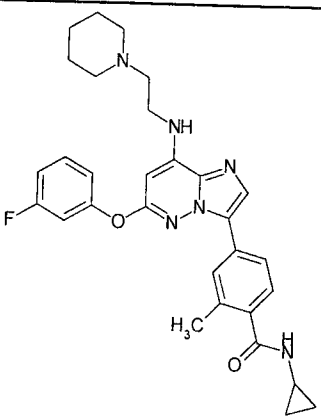
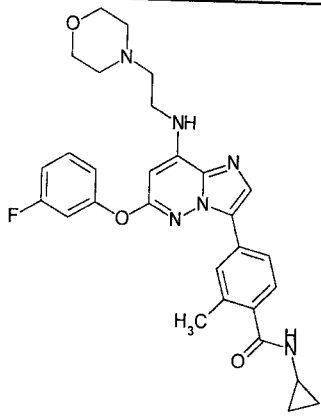
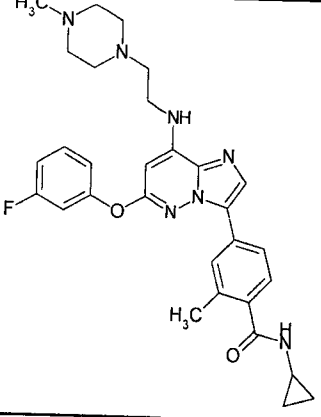
تحتضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 486 باستخدام amine مناسب [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

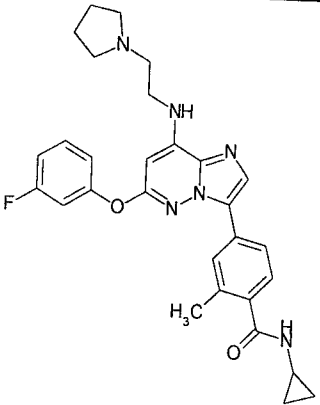
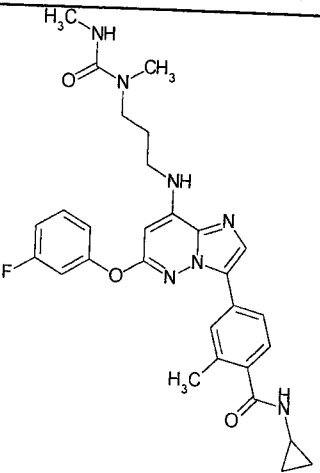
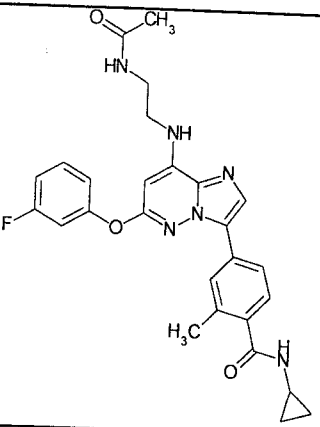
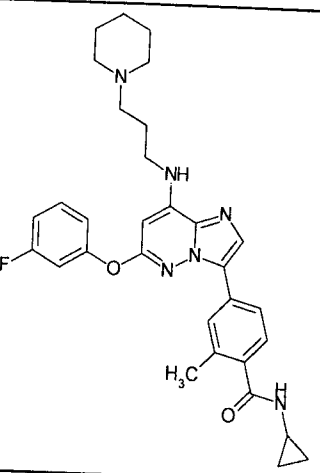
مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
549		4-{8-[(3-amino-3-oxopropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide	RT = ١,٠١ MW الموجود = ٤٨٩,٥ MW المحسوب = ٤٨٨,٥
487		N-cyclopropyl-4-[8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	RT = ٠,٨٨ MW الموجود = ٤٨٩,٦ MW المحسوب = ٤٨٨,٦ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 2.14 (3H), 2.19 (6H), 2.52 (2H), 2.76 (1H), 3.39 (2H), 6.06 (1H), 7.09-7.19 (4H), 7.24 (2H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.90 (1H), 8.21 (1H)
488		N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	RT = ١,١٧ MW الموجود = ٥١٢,٦ MW المحسوب = ٥١١,٦ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 0.42-0.51 (2H), 0.58-0.68 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.76 (3H), 4.45 (2H), 6.00 (1H), 6.15 (1H), 7.06-7.26 (5H), 7.46 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 7.75

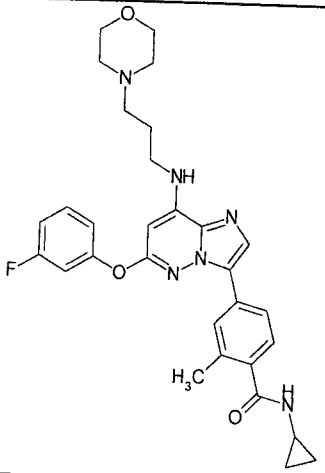
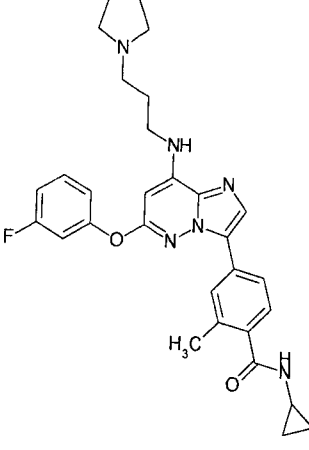
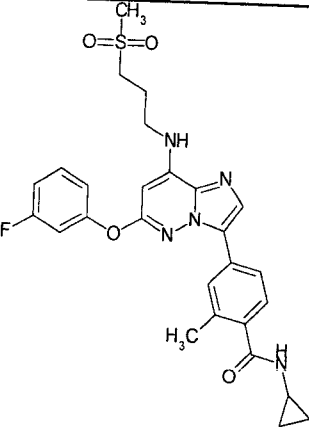
(1H), 7.92 (1H), 7.93-8.01 (1H), 8.21 (1H)			
١,١٤ = RT ٤٩٨,٥ = MW الموجد ٤٩٧,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.50 (2H), 0.59-0.66 (2H), 2.13 (3H), 2.76 (1H), 4.51 (2H), 6.06 (1H), 6.19 (1H), 7.07-7.19 (4H), 7.23 (1H), 7.42-7.51 (2H), 7.65 (2H), 7.75 (1H), 7.87-7.95 (1H), 7.95-8.05 (1H), 8.21 (2H)	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(1H-pyrazol-3-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		489
١,٠٨ = RT ٥١٨,٦ = MW الموجد ٥١٧,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-([3-(hydroxymethyl)oxetan-3-yl]methyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		490
١,٠٤ = RT ٤٩٢,٥ = MW الموجد ٤٩١,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.39-0.51 (2H), 0.58-0.69 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 3.39 (3H), 3.73 (1H), 4.70 (1H), 4.98 (1H), 6.08 (1H), 7.02-7.20 (3H), 7.20-7.37 (2H), 7.41-7.55 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.91 (1H), 8.21 (1H)	N-cyclopropyl-4-{8-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		491

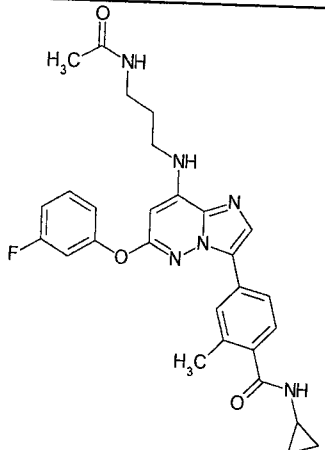
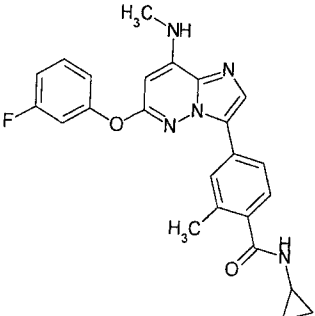
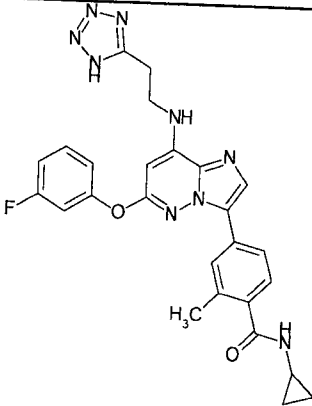
١,٢٦ = RT ٤٧٦,٥ = MW الموجد ٤٧٥,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.50 (2H), 0.60-0.67 (2H), 2.14 (3H), 2.77 (1H), 3.26 (3H), 3.51 (2H), 3.53-3.58 (2H), 6.10 (1H), 7.08-7.19 (3H), 7.25 (1H), 7.43-7.52 (2H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		492
١,٢٦ = RT ٥١٧,٦ = MW الموجد ٥١٦,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[8-{[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		493
١,٤٥ = RT ٥٥٠,٦ = MW الموجد ٥٤٩,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[8-{[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		494

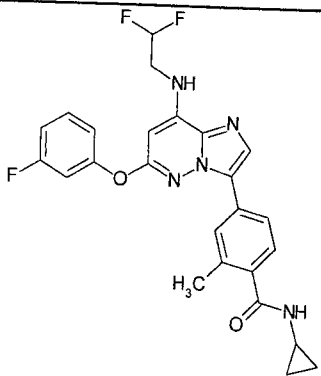
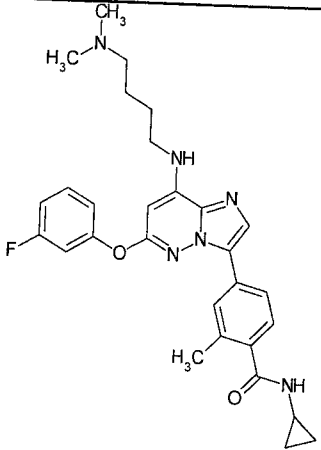
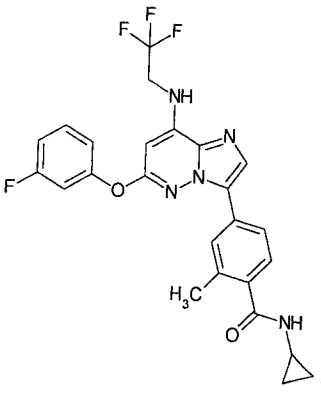
١,١٧ = RT ٤٨٨,٥ = MW الموجد ٤٨٧,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.40-0.51 (2H), 0.56-0.69 (2H), 0.75-0.89 (1H), 2.13 (3H), 2.76 (1H), 3.61 (2H), 4.34 (2H), 4.63 (2H), 6.13 (1H), 7.05-7.20 (3H), 7.25 (1H), 7.41-7.54 (1H), 7.65 (1H), 7.75 (1H), 7.85-7.96 (2H), 8.21 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		495
١,٠٣ = RT ٥٠٠,٥ = MW الموجد ٤٩٩,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(1H-tetrazol-5-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		496
٠,٩٧ = RT ٥١٧,٦ = MW الموجد ٥١٦,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[8-{2-(dimethylamino)-2-methylpropyl}amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		497

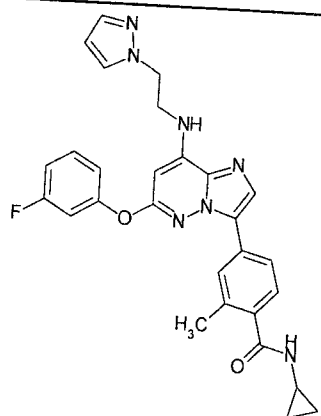
٤٠,٩٩ = RT ٥٥٩,٦ = MW الموجود ٥٥٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-methyl-2-(morpholin-4-yl)propyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		498
٤٠,٩٨ = RT ٥٢٩,٦ = MW الموجود ٥٢٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(piperidin-1-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		499
٤٠,٩٣ = RT ٥٣١,٦ = MW الموجود ٥٣٠,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		500
٤٠,٩٦ = RT ٥٤٤,٦ = MW الموجود ٥٤٣,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		501

١٠,٩٦ = RT ٥١٥,٦ = MW الموجد ٥١٤,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{{2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		502
١١,١٧ = RT ٥٤٦,٦ = MW الموجد ٥٤٥,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-({3-[methyl(methylcarbamoyl)amino]propyl}amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		503
١١,١٠ = RT ٥٠٣,٥ = MW الموجد ٥٠٢,٥ = MW المحسوب	4-[8-{{2-(acetylamino)ethyl}amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		504
١١,٠١ = RT ٥٤٣,٦ = MW الموجد ٥٤٢,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{{3-(piperidin-1-yl)propyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		505

٥٠,٩٦ = RT ٥٤٥,٦ = MW الموجد ٥٤٤,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		506
٥٠,٩٨ = RT ٥٢٩,٦ = MW الموجد ٥٢٨,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.50 (2H), 0.58-0.67 (2H), 1.68 (4H), 1.78 (2H), 2.14 (3H), 2.48-2.54 (2H), 2.76 (1H), 3.36 (6H), 6.04 (1H), 7.06-7.19 (4H), 7.23 (1H), 7.42-7.52 (1H), 7.62-7.70 (1H), 7.76 (1H), 7.82-7.92 (2H), 8.17-8.24 (1H)	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		507
١,١٥ = RT ٥٣٨,٦ = MW الموجد ٥٣٧,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[3-(methylsulfonyl)propyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		508

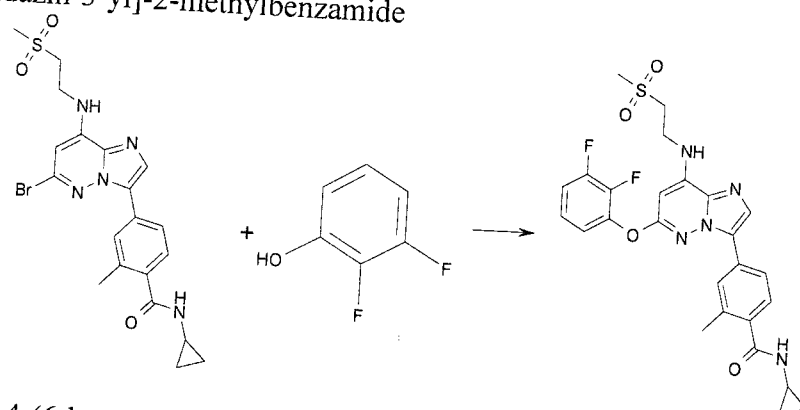
١,١٢ = RT ٥١٧,٦ = MW الموجد ٥١٦,٦ = MW المحسوب	4-[8-{[3-(acetylamino)propyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		509
١,٢٦ = RT ٤٣٢,٥ = MW الموجد ٤٣١,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.40-0.52 (2H), 0.57-0.73 (2H), 2.20 (3H), 2.69-2.82 (1H), 2.90 (3H), 5.95 (1H), 7.04-7.20 (3H), 7.24 (1H), 7.41-7.55 (1H), 7.59-7.73 (2H), 7.76 (1H), 7.90 (1H), 8.21 (1H)	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		510
١,١٠ = RT ٥١٤,٥ = MW الموجد ٥١٣,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		511

١,٢٨ = RT ٤٨٢,٥ = MW الموجد ٤٨١,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		512
١,٩٩ = RT ٥١٧,٦ = MW الموجد ٥١٦,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[8-{[4-(dimethylamino)butyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		513
١,٠٦ = RT ٥٠٠,٥ = MW الموجد ٤٩٩,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.51 (2H), 0.59-0.69 (2H), 2.14 (3H), 2.72-2.81 (1H), 5.20 (2H), 6.96 (1H), 7.15-7.27 (4H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.67 (1H), 7.74 (1H), 8.17 (1H), 8.25 (1H)	N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		514

١,٢٢ = RT ٥١٢,٦ = MW الموجود ٥١١,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		515

مثال 516

N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



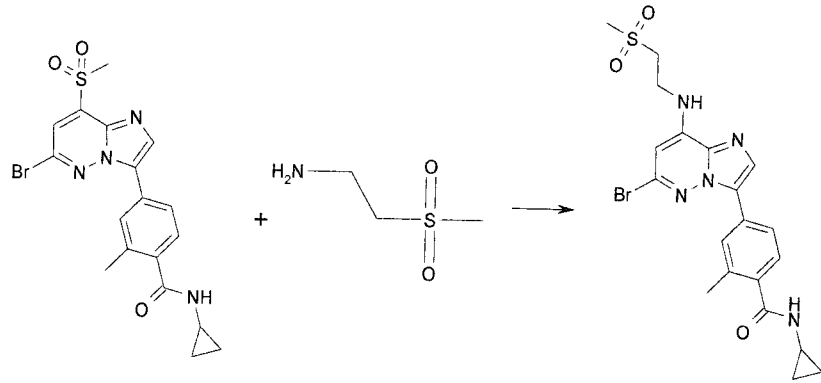
يتحول ١٤٧ مجم (٣٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-

methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516a بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol لإعطاء ٣٨ مجم (٢١٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS : RT = ١,١٤ ، MW الموجود = ٥٤٢,٦ ، MW المحسوب = ٥٤١,٦

١٠. المثال الوسيط 516a

4-(6-bromo-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



إلى محلول مقلب من ١,١٢ جم (٢,٥ مللي جزئي جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b في ١٥ ملليلتر NMP يضاف ٩٢٤ مجم (٧,٥ مللي

جزئي جرامي) 2-(methylsulfonyl)ethanamine و ١,٩٤ جم (١٥ مللي جزئي جرامي)

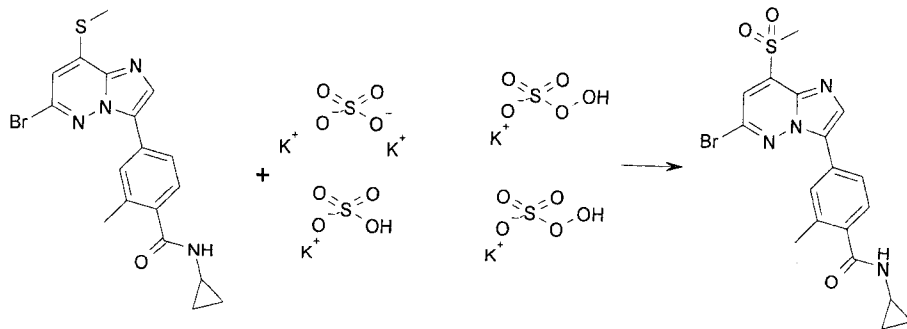
DIPEA ويسخن الخليط عند ١٦٠° مئوية لمدة ٤ ساعات في قالب تسخين. بعد التفاعل وبدون

تنقية إضافية نحصل على ١,١٨ جم (٩٦%) من مركب العنوان.

UPLC-MS: RT = ٠,٩٥، MW الموجود = ٤٩٣,٤، MW المحسوب = ٤٩٢,٤

المثال الوسيط 516b

4-[6-bromo-8-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١٢ جم (٢٨,٨ مللي جزئي جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

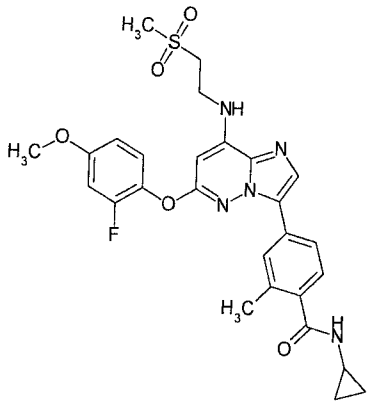
المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486b بطريقة مشابهة للمثال الوسيط 486a لإعطاء ٨,٦١ جم

(٥٩%) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٩٨، MW الموجود = ٤٥٠,٤، MW المحسوب = ٤٤٩,٤

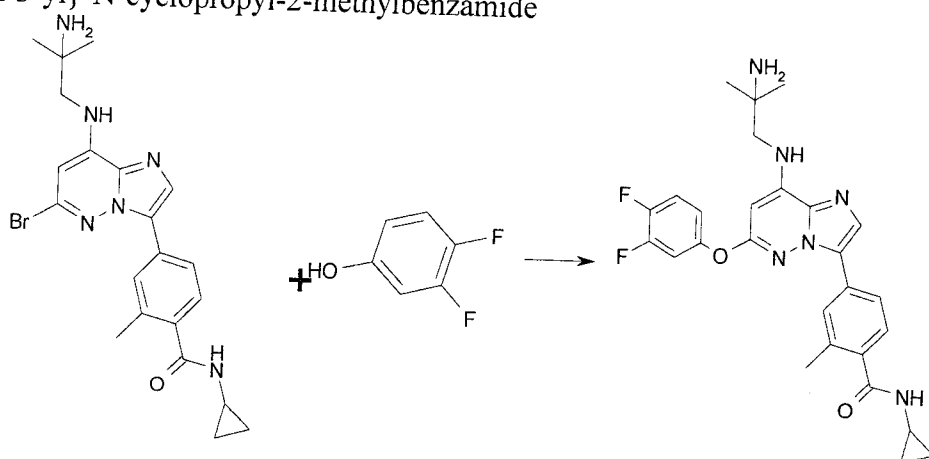
تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 516 باستخدام كتلة بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
517		N-cyclopropyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	RT = 1.17, MW الموجود = 538.6, MW المحسوب = 537.6
518		N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	RT = 1.33, MW الموجود = 554.6, MW المحسوب = 553.6 ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 0.43-0.51 (2H), 0.59-0.68 (2H), 2.12 (3H), 2.77 (1H), 3.05 (3H), 3.49 (2H), 3.73-3.81 (2H), 3.84 (3H), 6.13 (1H), 7.07 (1H), 7.17 (1H), 7.19-7.26 (1H), 7.30 (1H), 7.49-7.69 (2H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 8.20 (1H)

١,١٢ = RT ٥٥٤,٦ = MW الموجد ٥٥٣,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.49-0.53 (2H), 0.66-0.71 (2H), 2.13 (3H), 2.81 (1H), 3.11 (3H), 3.55 (2H), 3.82 (5H), 6.25 (1H), 6.89 (1H), 7.11 (1H), 7.19 (1H), 7.38 (1H), 7.66 (1H), 7.74-7.79 (2H), 7.99 (1H), 8.26 (1H)	N-cyclopropyl-4-[6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(methyl sulfonyl) ethyl] amino}imidazo [1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methyl benzamide		519

مثال 520

4-{8-[2-amino-2-methylpropyl]amino]-6-(3,4-difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٧٨ مجم (١٧١ ميكروجزيء جرامي) 4-{8-[2-amino-2-methyl propyl]

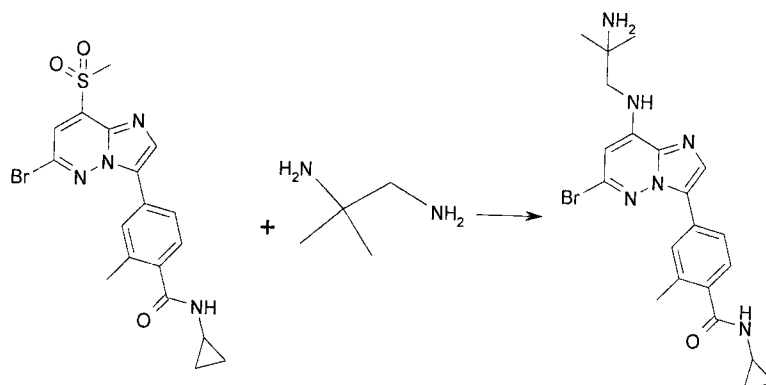
amino]-6-bromoimidazo [1,2-b] pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 520a بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol

لإعطاء ٨ مجم (٨٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

٥٠٦,٥ = MW المحسوب ، ٥٠٧,٥ = MW الموجد ، ٠,٩٧ = RT :UPLC-MS

المثال الوسيط 520a ١٠

4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-bromoimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٤٤٩ مجم (١ ملي جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ٥

المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b بطريقة مشابهة للمثال الوسيط 516a باستخدام 2-methylpropane-1,2-diamine لإعطاء ٣٩٥ مجم (٨٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٧٥, MW الموجود = ٤٥٨,٤, MW المحسوب = ٤٥٧,٤

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.46-0.53 (2H), 0.62-0.69 (2H), 1.07 ١٠

(6H), 2.35 (3H), 2.80 (1H), 3.16 (2H), 6.50 (1H), 7.36 (1H), 7.85 (1H), 7.91 (1H),

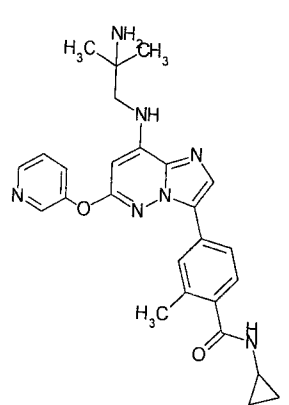
7.93-7.96 (1H), 8.29 (1H)

تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 520 باستخدام كتلة

بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو

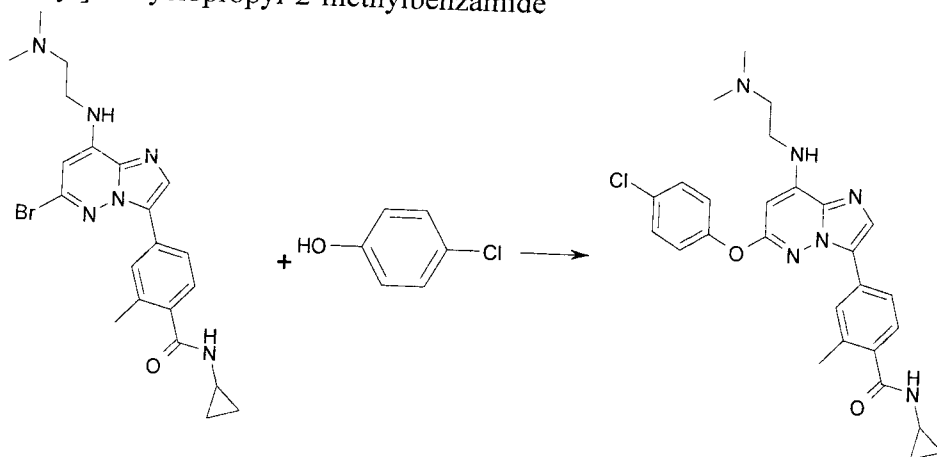
تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]: ١٥

مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
521		4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(4-chlorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide	RT = ٠,٩٧, MW الموجود = ٥٠٦, MW المحسوب = ٥٠٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.44-0.52 (2H), 0.59-0.68 (2H), 1.12 (6H), 2.14 (3H),

2.77 (1H), 3.27 (3H), 6.20 (1H), 7.11-7.22 (3H), 7.34 (1H), 7.46-7.61 (2H), 7.62-7.68 (1H), 7.74 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H)			
$\epsilon, \gamma = RT$ $= MW$ الموجد MW المصوب ٤٧٢,٦ $٤٧١,٦ =$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6), $\square$ [ppm] = 0.43-0.50 (2H), 0.59-0.68 (2H), 1.14 (6H), 2.12 (3H), 2.76 (1H), 3.30 (3H), 6.27 (1H), 7.14 (1H), 7.40 (1H), 7.51 (1H), 7.58-7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.76-7.82 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H), 8.49 (1H), 8.57 (1H)	4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide		522

مثال 523

4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٦٨ مجم (١٥٠ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-{[2-

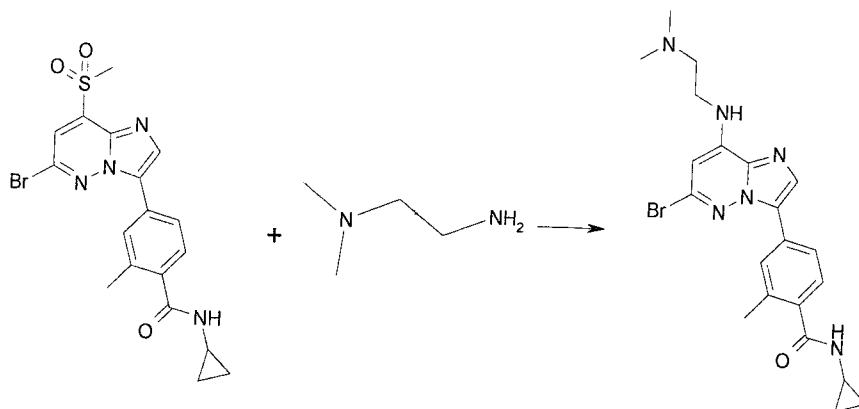
(dimethylamino)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 523a بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 4-chlorophenol لإعطاء ٢٠ مجم (٢٧%) من مركب بالعنوان بعد التفاعل والتنقية.

٥ UPLC-MS: RT = ٠,٩٧, MW الموجود = ٥٠٦, MW المحسوب = ٥٠٥.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.47 (2H), 0.59-0.68 (2H), 2.12 (3H), 2.18 (6H), 2.52 (2H), 2.76 (1H), 3.39 (2H), 6.06 (1H), 7.13-7.25 (2H), 7.27-7.35 (2H), 7.46-7.54 (2H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 7.90 (1H), 8.22 (1H)

المثال الوسيطى 523a

١٠ 4-(6-bromo-8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



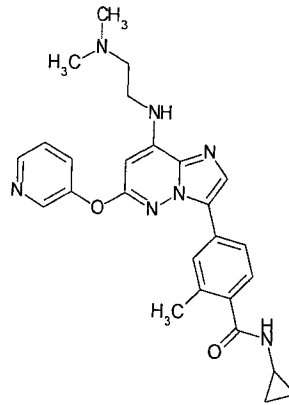
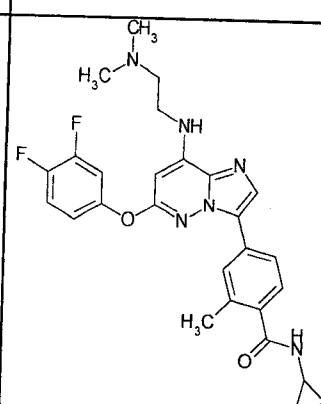
يتحول ٤٤٩ مجم (١ مللى جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 516b بطريقة مشابهة للمثال الوسيطى 516a باستخدام N,N-dimethylethane-1,2-diamine لإعطاء ٣٦٧ مجم (٨٠%) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

١٥ UPLC-MS: RT = ٠,٧٠, MW الموجود = ٤٥٨,٤, MW المحسوب = ٤٥٧,٤.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.17 (6H), 2.35 (3H), 2.51 (2H), 2.80 (1H), 3.39 (2H), 6.38 (1H), 7.36 (1H), 7.44-7.50 (1H), 7.84 (1H), 7.91 (1H), 7.94 (1H), 8.28 (1H)

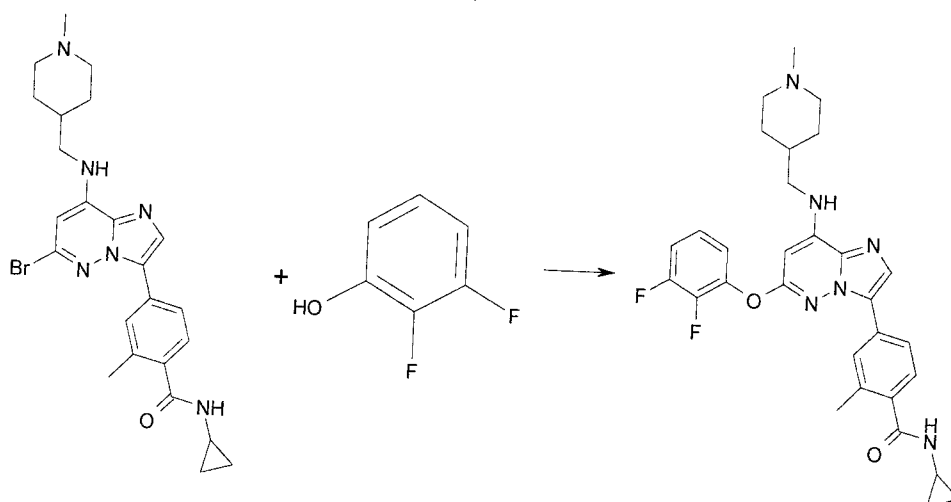
تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 523 باستخدام كتلة بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
524		N-cyclopropyl-4-[8-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	٠٠,٧٤ = RT ٤٧٢,٦ = MW الموجود ٤٧١,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.50 (2H), 0.59-0.67 (2H), 2.12 (3H), 2.20 (6H), 2.49-2.59 (2H), 2.76 (1H), 3.37-3.47 (2H), 6.11 (1H), 7.13 (1H), 7.26 (1H), 7.51 (1H), 7.57-7.64 (1H), 7.68 (1H), 7.80 (1H), 7.88-7.92 (1H), 8.21 (1H), 8.49 (1H), 8.57 (1H)
525		N-cyclopropyl-4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	٠٠,٩٥ = RT ٥٠٧,٥ = MW الموجود ٥٠٦,٥ = MW المحسوب

مثال 526

N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{{(1-methylpiperidin-4-yl)methyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide

٥



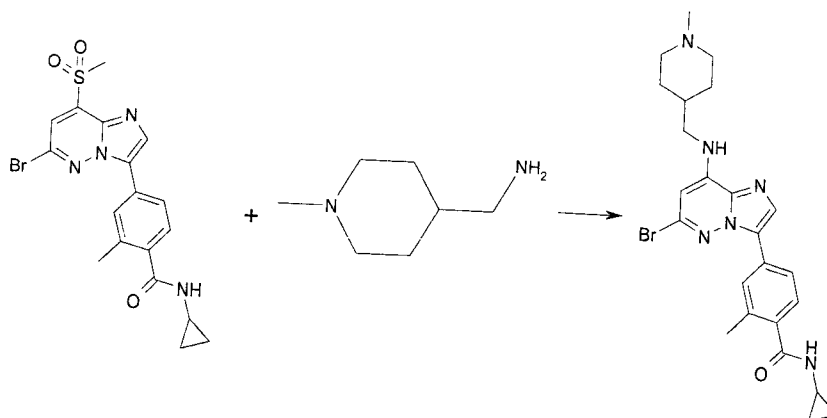
يتحول ٩٠ مجم (١٨١ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide الذي يحضر طبقاً للمثال الوسيط 526a بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol لإعطاء ١٦ مجم (١٥٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٩٧، MW الموجود = ٥٤٧,٦، MW المحسوب = ٥٤٦,٦

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.41-0.52 (2H), 0.58-0.69 (2H), 1.20 (2H), 1.67 (3H), 1.80 (2H), 2.11 (6H), 2.67-2.82 (3H), 3.22 (2H), 6.16 (1H), 6.69-6.81 (1H), 7.13 (1H), 7.26-7.34 (2H), 7.42 (1H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H).

المثال الوسيط 526a

4-(6-bromo-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٤٤٩ مجم (١ مللي جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقاً للمثال الوسطي 516b بطريقة مشابهة للمثال الوسطي 516a باستخدام 1-(1-methylpiperidin-4-yl)methanamine لإعطاء ٤٦٠ مجم (٩٢٪) من مركب العنوان بعد النفاذ والتقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٧٦, MW الموجود = ٤٩٨,٥, MW المحسوب = ٤٩٧,٥

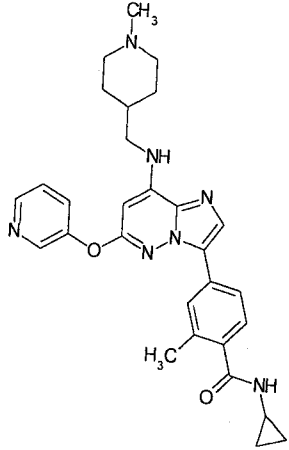
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.46-0.53 (2H), 0.61-0.70 (2H), 1.18

(2H), 1.53-1.68 (3H), 1.75 (2H), 2.08 (3H), 2.34 (3H), 2.63-2.76 (2H), 2.80 (1H),

3.18 (2H), 6.38 (1H), 7.36 (1H), 7.84 (1H), 7.87-7.98 (3H), 8.28 (1H)

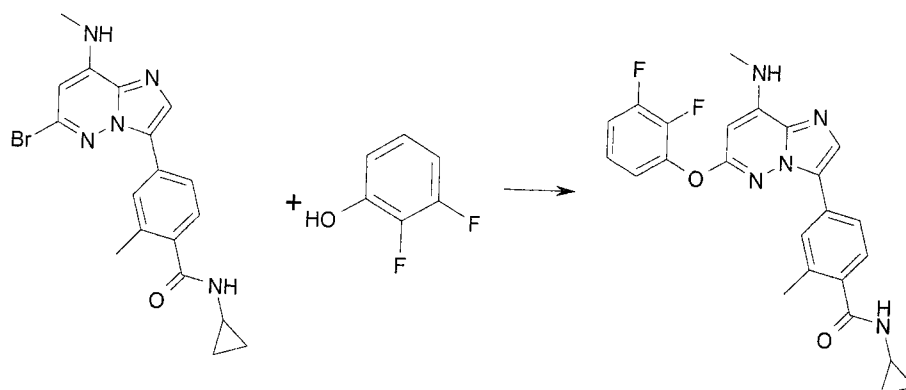
تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 526 باستخدام كتلة بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو

١٠ تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

البيانات التحليلية	الاسم	البناء	مثال
MW الموجود = ٠,٧٧, RT MW المحسوب = ٥١٢,٦ = ٥١١,٦ = $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 0.43-0.50 (2H), 0.59-0.68 (2H), 1.21 (2H), 1.67 (3H), 1.85 (2H), 2.12 (3H), 2.14 (3H), 2.70-2.81 (3H), 3.22 (2H), 6.11 (1H), 7.13 (1H), 7.51 (1H), 7.56-7.62 (1H), 7.68 (1H), 7.74 (1H), 7.78-7.83 (1H), 7.90 (1H), 8.18-8.23 (1H), 8.48 (1H), 8.57 (1H)	N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{{(1-methylpiperidin-4-yl)methyl}amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide		527

مثال 528

N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



يتحول ٨٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

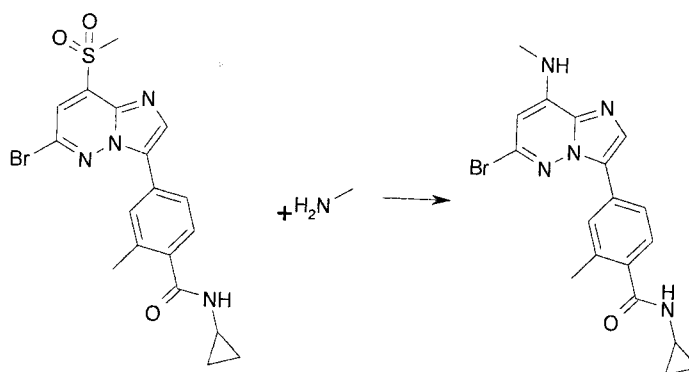
(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقاً للمثال الوسيط 528a بطريقة مشابهة للمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol

٥ لإعطاء ١٨ مجم (١٤٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS: RT = ١,٢٧، MW الموجود = ٤٥٠,٥، MW المحسوب = ٤٤٩

المثال الوسيط 528a

4-[6-bromo-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١١٢٣ مجم (٢,٥ ملي جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b بطريقة مشابهة للمثال الوسيط 516a باستخدام

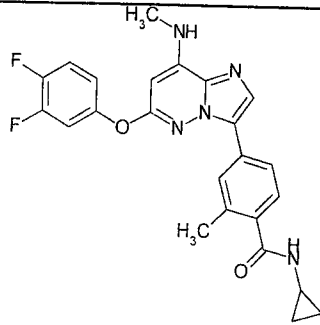
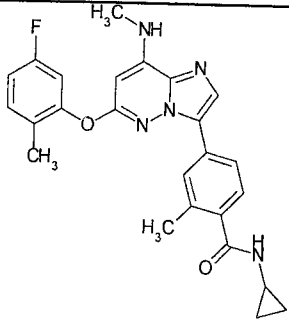
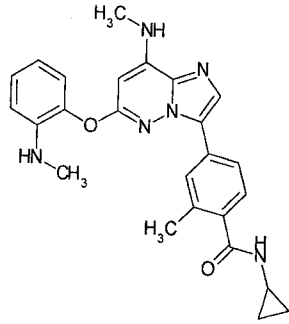
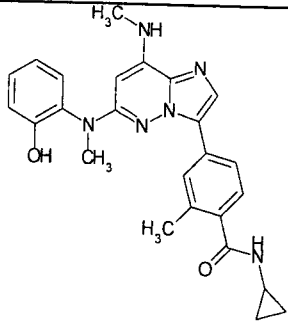
methanamine لإعطاء ١٠٠٠ مجم (١٠٠٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

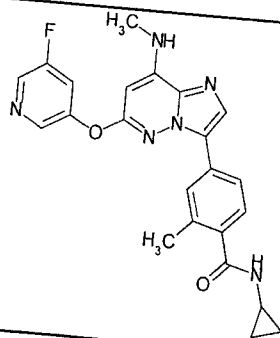
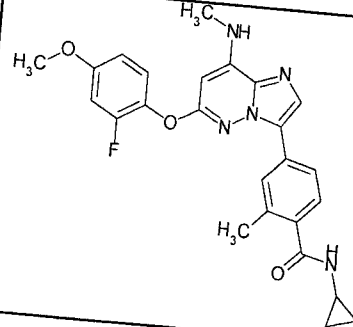
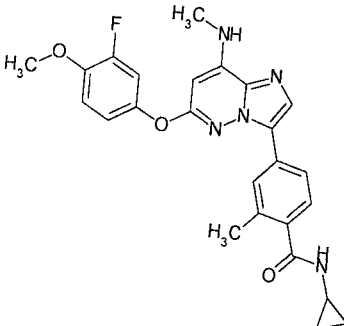
١٥ UPLC-MS: RT = ١,٠٨، MW الموجود = ٤٠١,٣، MW المحسوب = ٤٠٠,٣

تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 528 باستخدام كتلة

بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو

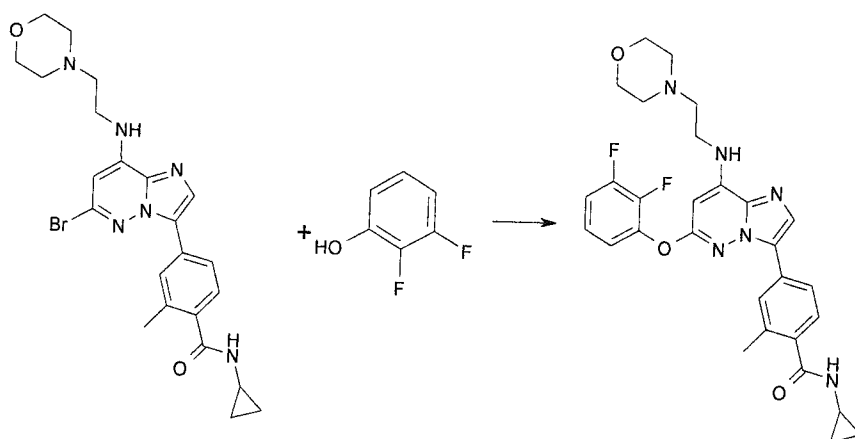
تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
529		N-cyclopropyl-4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	١,٢٧ = RT ٤٥٠,٥ = MW الموجود ٤٤٩,٥ = MW المحسوب
530		N-cyclopropyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	١,٣١ = RT ٤٤٦,٥ = MW الموجود ٤٤٥,٥ = MW المحسوب
531		N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-(methylamino)-6-[2-(methylamino)phenoxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide	٠,٩٧ = RT ٤٤٣,٥ = MW الموجود ٤٤٢,٥ = MW المحسوب ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 0.51-0.56 (2H), 0.65-0.70 (2H), 2.36 (3H), 2.61 (3H), 2.83 (1H), 3.29 (3H), 5.16 (1H), 6.84-6.90 (1H), 6.99 (2H), 7.15-7.23 (2H), 7.33 (1H), 7.82 (1H), 8.06 (1H), 8.12 (1H), 8.26 (1H)
532		N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)(methyl)amino]-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide	١,٢١ = RT ٤٤٣,٥ = MW الموجود ٤٤٢,٥ = MW المحسوب

١,٠٦ = RT ٤٣٣,٥ = MW الموجد ٤٣٢,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl benzamide		533
١,٢٤ = RT ٤٦٢,٥ = MW الموجد ٤٦١,٥ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		534
١,٢٣ = RT ٤٦٢,٥ = MW الموجد ٤٦١,٥ = MW المحسوب ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.61-0.67 (2H), 2.12 (3H), 2.74-2.81 (1H), 2.90 (3H), 3.84 (3H), 5.91 (1H), 7.03-7.08 (1H), 7.17 (1H), 7.19-7.25 (1H), 7.29 (1H), 7.61 (1H), 7.65 (1H), 7.78 (1H), 7.89 (1H), 8.20 (1H)	N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		535

مثال 536

N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



يتحول ١٠٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-(6-bromo-8-{[2-(morpholin-4-

yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

الذي يحضر طبقاً للمثال الوسيط 536a بطريقة مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-

difluorophenol لإعطاء ٢٥ مجم (٢١٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية. ٥

UPLC-MS : RT = ٠,٩٣ ، MW الموجود = ٥٤٩,٦ ، MW المحسوب = ٥٤٨,٦

¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.60-0.67 (2H), 2.11

(3H), 2.46 (4H), 2.61 (2H), 2.77 (1H), 3.46 (2H), 3.57 (4H), 6.17 (1H), 7.14 (1H),

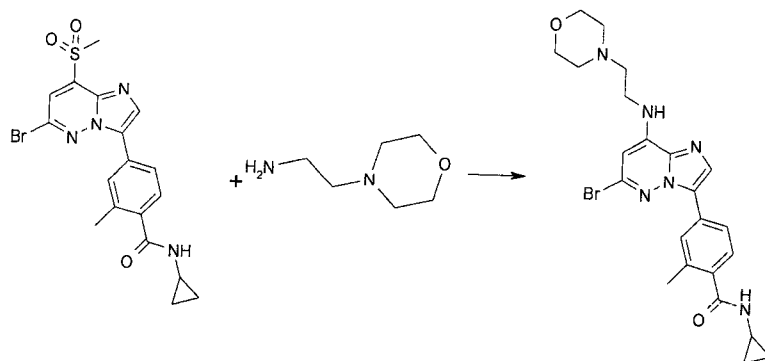
7.27-7.34 (2H), 7.39-7.46 (2H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 7.93 (1H), 8.11 (1H), 8.23

(1H)

١٠

المثال الوسيط 536a

4-(6-bromo-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١١٢٣ مجم (٢,٥ مللي جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

١٥

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b بطريقة مشابهة للمثال الوسيط 516a باستخدام 2-

(morpholin-4-yl)ethanamine لإعطاء ١٣٦٠ مجم (١٠٨٪) من مركب العنوان بعد التفاعل

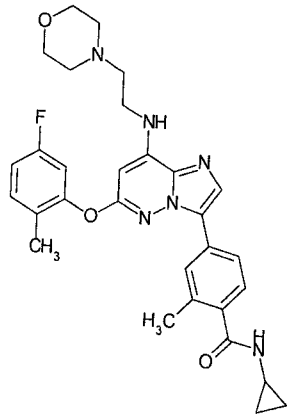
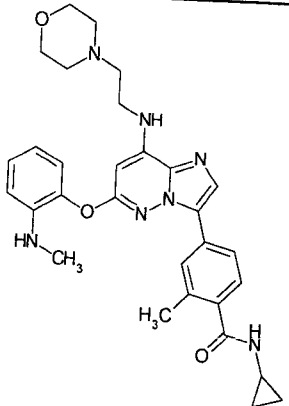
والتنقية.

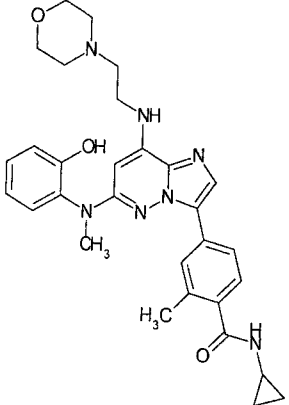
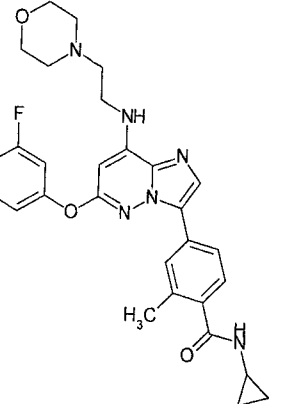
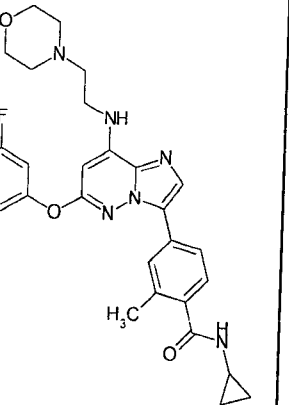
UPLC-MS: RT = ٠,٧٤, MW الموجود = ٥٠٠,٤, MW المحسوب = ٤٩٩,٤

تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 536 باستخدام كتلة

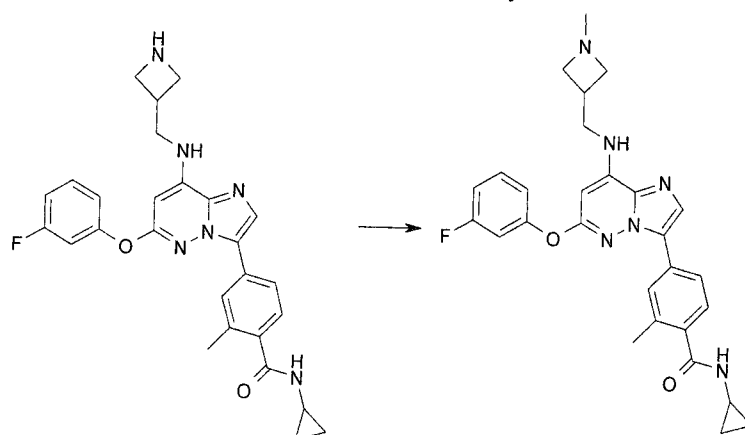
بناء phenol أو aniline مناسبة [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو

تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
537		N-cyclopropyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide	RT = ٠,٩٥ MW الموجود = ٥٤٥,٦ MW المحسوب = ٥٤٤,٦ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 0.44-0.51 (2H), 0.60-0.67 (2H), 2.11 (6H), 2.40-2.49 (4H), 2.59 (2H), 2.77 (1H), 3.38-3.49 (2H), 3.53-3.60 (4H), 6.09 (1H), 7.06 (1H), 7.11-7.20 (2H), 7.27 (1H), 7.32-7.39 (1H), 7.58-7.64 (1H), 7.71 (1H), 7.91 (1H), 8.20 (1H)
538		N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-[2-(methylamino)phenoxy]-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide	RT = ٠,٨٥ MW الموجود = ٥٤٢,٦ MW المحسوب = ٥٤١,٦

٠٠,٨١ = RT ٥٤٢,٦ = MW الموجود ٥٤١,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ [ppm]= 0.70 (2H), 0.89 (2H), 2.38 (7H), 2.52 (2H), 2.98 (3H), 3.30 (2H), 3.71 (4H), 5.06 (1H), 5.92 (1H), 6.42 (1H), 6.89-6.99 (1H), 7.10 (2H), 7.22 (3H), 7.65 (1H), 7.78 (1H), 7.90 (1H)	N-cyclopropyl-4-(6- [(2-hydroxyphenyl) (methyl)amino]-8- {[2-(morpholin-4-yl) ethyl]amino}imidazo [1,2-b]pyridazin-3- yl)-2- methylbenzamide		539
٠٠,٩٤ = RT ٥٤٩,٦ = MW الموجود ٥٤٨,٦ = MW المحسوب	N-cyclopropyl-4-[6-(3,4- difluorophenoxy)-8- {[2-(morpholin-4-yl) ethyl]amino}imida zo[1,2-b]pyridazin-3- yl]-2- methylbenzamide		540
٠١,٠٦ = RT ٥٣٢,٦ = MW الموجود ٥٣١,٦ = MW المحسوب ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.52 (2H), 0.59- 0.68 (2H), 2.14 (3H), 2.39-2.44 (4H), 2.58 (2H), 2.73-2.81 (1H), 3.45 (2H), 3.51-3.59 (4H), 6.14 (1H), 7.17 (1H), 7.41 (1H), 7.59- 7.64 (1H), 7.70 (1H), 7.91 (1H), 7.98 (1H), 8.22 (1H), 8.50 (1H), 8.54 (1H)	N-cyclopropyl-4-(6- [(5-fluoropyridin-3- yl)oxy]-8-{[2- (morpholin-4-yl) ethyl]amino}imida zo[1,2-b]pyridazin-3- yl)-2- methylbenzamide		541

tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)methyl]azetidine-1-carboxylate



إلى محلول مقلب من ١٠ مجم (٢١ ميكروجزيء جرامي) 4-{8-[(azetidin-3-

ylmethyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-

2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسطي 542a في ١ لتر DCE يضاف ١,٢

مجم (٤٢ ميكروجزيء جرامي) formaldehyde، ٤٤ مجم (٢٠٤ ميكروجزيء جرامي)

sodium triacetoxyborohydride و ٢٤ ميكرو لتر (٤١١ ميكروجزيء جرامي) HOAc عند

درجة حرارة الغرفة. بعد ٧٢ ساعة يتفاعل وينقى الخليط لإعطاء ٢ مجم (١٨٪) من مركب

العنوان. ١٠

UPLC-MS: RT = ٠,٩٣، MW الموجود = ٥٠١,٦، MW المحسوب = ٥٠٠,٦

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.43-0.50 (2H), 0.59-0.67 (2H), 2.14

(3H), 2.30 (3H), 2.77 (1H), 3.15 (3H), 3.40 (2H), 3.51 (2H), 6.08 (1H), 7.07-7.19

(2H), 7.24 (1H), 7.47 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.82 (1H), 7.91 (1H), 8.18-8.26

(2H)

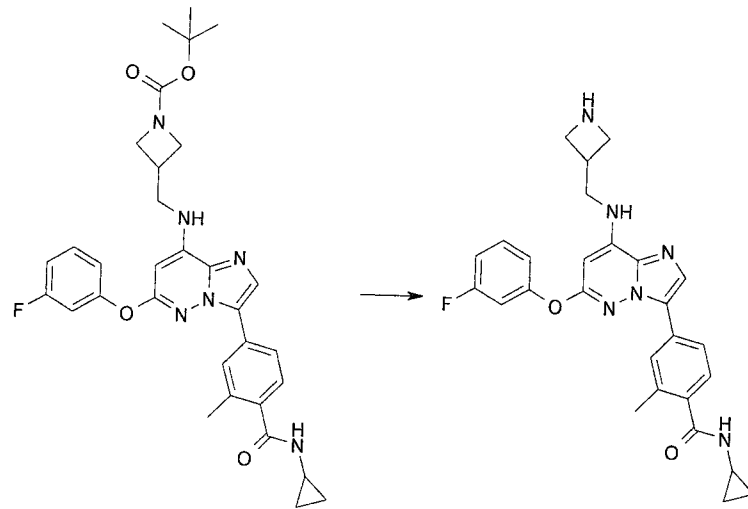
١٥

المثال الوسطي 542a

tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)

imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)methyl]azetidine-1-carboxylate

٤٦٨



إلى محلول مقلب من ٤٣ مجم (٧٤ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl 3-[(3-{4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)methyl]azetidine-1-carboxylate المحضر طبقاً للمثال الوسيط

542b في ٣ مليلتر DCM يضاف ١ مليلتر TFA وقطرتين ماء عند درجة حرارة الغرفة. بعد

ساعة واحدة يتفاعل الخليط لإعطاء ٣٤ مجم (٩٣٪) من مركب العنوان.

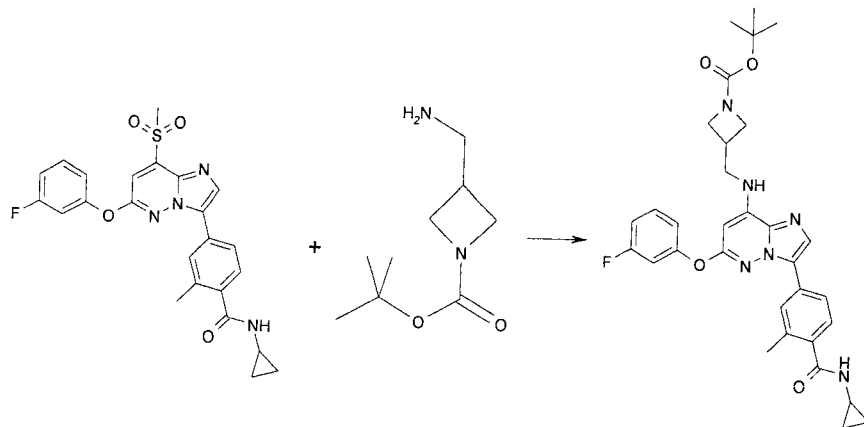
UPLC-MS: RT = ٠,٨٢، MW الموجود = ٤٨٧,٥، MW المحسوب = ٤٨٦,٥

المثال الوسيط 542b

tert-butyl-3-[(3-{4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)

imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)methyl]azetidine-1-carboxylate

١٠



يتحول ١٩٢ مجم (٤٠٠ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-[6-(3-

fluorophenoxy)-8-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-

486a methybenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 486a بطريقة مشابهة للمثال 486a

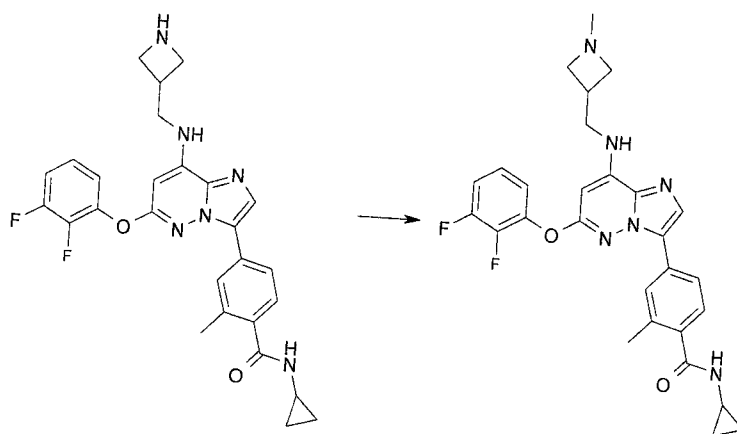
باستخدام tert-butyl 3-(aminomethyl)azetidine-1-carboxylate إعطاء ٤٣ مجم (١٨%)

من مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

UPLC-MS: RT = ١,٣٦ ، MW = ٥٨٧,٧ = MW = ٥٨٦,٧ المحسوب

مثال 543

N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{{(1-methylazetidin-3-yl)methyl} amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide



يتحول ١٠ مجم (٢١ ميكروجزيء جرامي) 4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-(2,3-

difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide

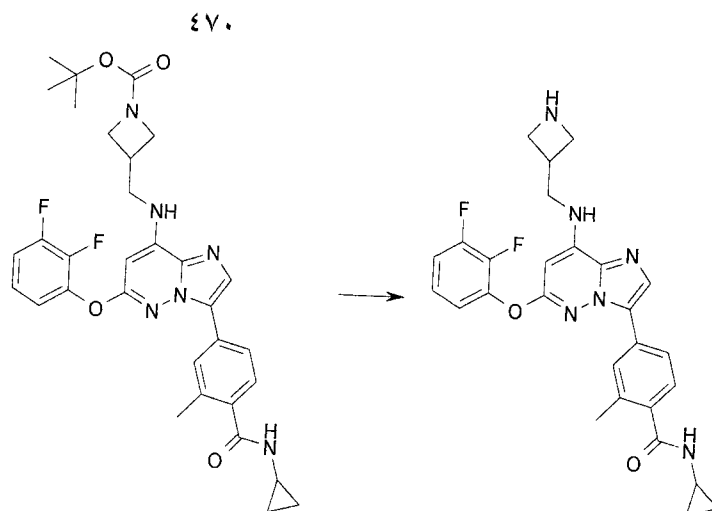
المحضر طبقاً للمثال الوسيط 543a بطريقة مشابهة لمثال 542 إعطاء ٠,٨ مجم (٦%) من

مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٩٤ ، MW = ٥١٩,٦ = MW = ٥١٨,٦ المحسوب

المثال الوسيط 543a

4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-(2,3-difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١٢٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl 3-[(3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(2,3-difluorophenoxy) imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino) methyl] azetidine-1-carboxylate المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 543b بطريقة مشابهة للمثال الوسيطى 542a لإعطاء ١٣ مجم (١٣٪) من مركب العنوان بعد

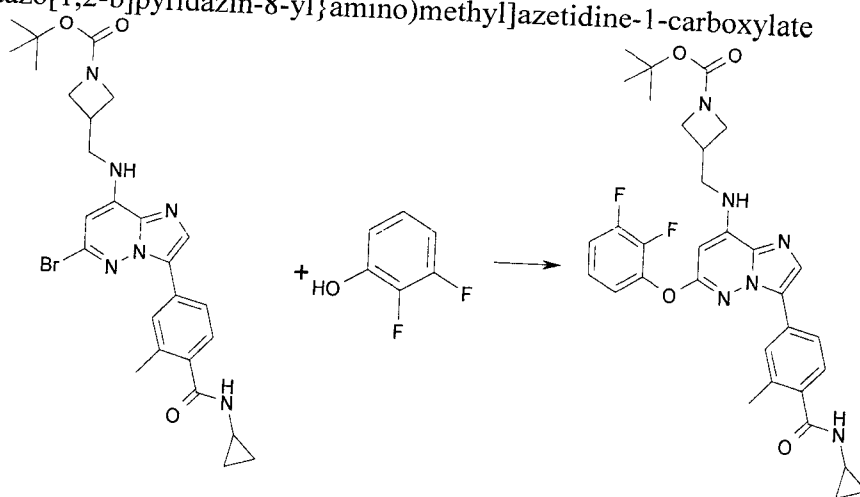
التفاعل والتنقية.

٥٠٤,٥ = MW المحسوب ، ٥٠٥,٥ = MW الموجود ، ٠,٩٢ = RT :UPLC-MS

¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.60-0.68 (2H), 2.11 (3H), 2.72-2.81 (1H), 3.08-3.18 (1H), 3.59 (2H), 3.66-3.74 (2H), 3.91 (2H), 6.26 (1H), 6.74 (2H), 6.93 (1H), 7.14 (1H), 7.26-7.34 (1H), 7.43 (1H), 7.59 (1H), 7.67 (1H), 7.94 (1H), 7.99 (1H), 8.21 (1H)

المثال الوسيطى 543b

tert-butyl-3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(2,3-difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl} amino)methyl]azetidine-1-carboxylate



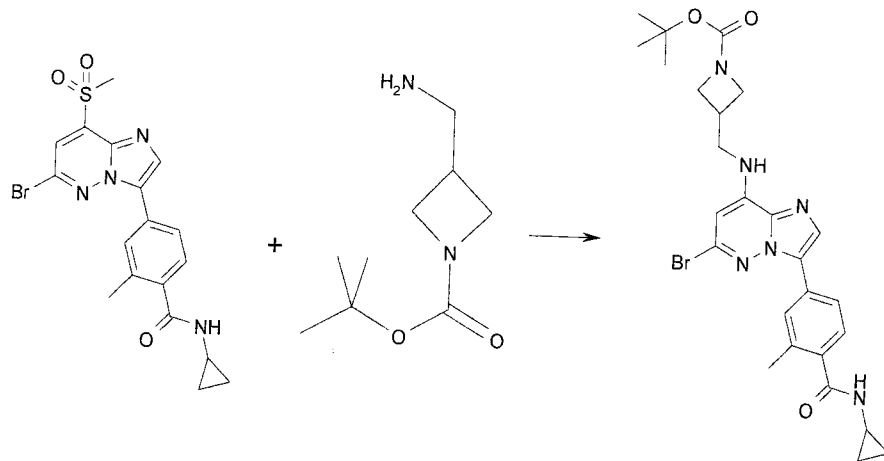
يتحول ١٩٥ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl 3-[(6-bromo-3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl]amino)methyl]azetidine-1-carboxylate
المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 543c بطريقة
مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol ويستخدم المنتج بدون تفاعل في الخطوة
التالية. ٥

UPLC-MS: RT = ١,٣٧، MW الموجود = ٦٠٥,٧، MW المحسوب = ٦٠٥,٧

المثال الوسيطى 543c

tert-butyl 3-[(6-bromo-3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl]amino)methyl]azetidine-1-carboxylate



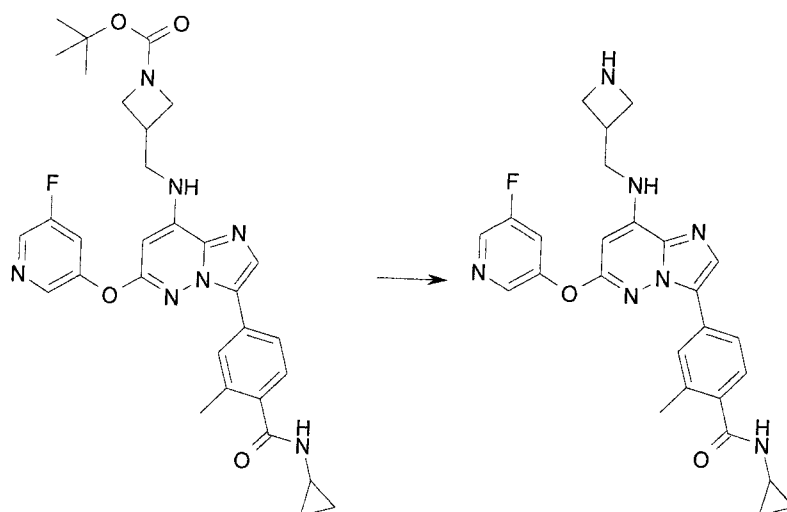
يتحول ١٣٤٨ مجم (٣ مللي جزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide
المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 516a بطريقة مشابهة لمثال 516 لإعطاء ١,٦٧ جم (١٠٠٪)
من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS: RT = ١,٢٨، MW الموجود = ٥٥٦,٥، MW المحسوب = ٥٥٥,٥ ١٥

مثال 544

4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٥ مجم (٨ ميكروجزيء جرامي) - tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-

3-methylphenyl]-6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)methyl]azetidine-1-carboxylate

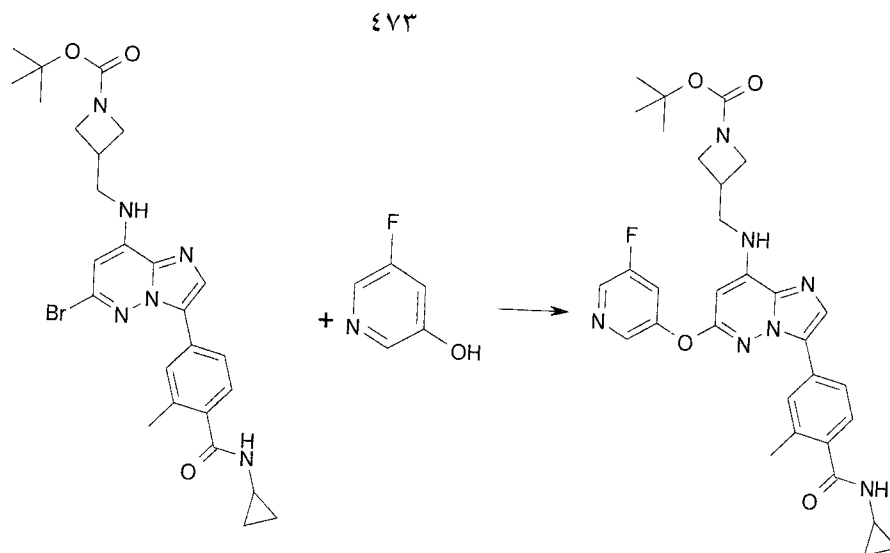
٥ مشابهة للمثال الوسيط 542a لإعطاء ٣,٧ مجم (٩٩٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتقية.

RT = ٠,٨ ، MW الموجود = ٤٨٨,٥ ، MW المحسوب = ٤٨٧,٥

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.43-0.51 (2H), 0.59-0.69 (2H), 2.15 (3H), 2.77 (1H), 3.17 (1H), 3.59 (2H), 3.73-3.85 (2H), 3.92-4.04 (2H), 6.21-6.26 (1H), 7.17 (1H), 7.64 (1H), 7.70 (1H), 7.73 (1H), 7.92-8.01 (2H), 8.20 (1H), 8.33 (1H), 8.39 (1H), 8.55 (1H).

المثال الوسيط 544a

tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)methyl]azetidine-1-carboxylate



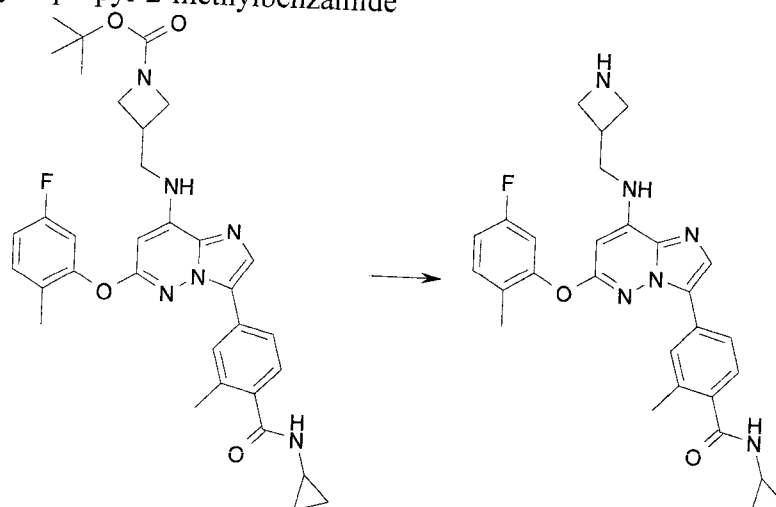
يتحول ١١١ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl 3-[(6-bromo-3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)methyl]azetidine-1-carboxylate
 ٥ مشابهة لمثال 51 باستخدام 5-fluoropyridin-3-ol لإعطاء ٥ مجم (٤٪) من مركب العنوان
 بعد التفاعل والتنقية.

٥٨٧,٧ = MW المحسوب ، ٥٨٨,٧ = MW الموجود ، ١,٢٥ = RT :UPLC-MS

مثال 545

4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ١٢٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl 3-[(3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)methyl]azetidine-1-

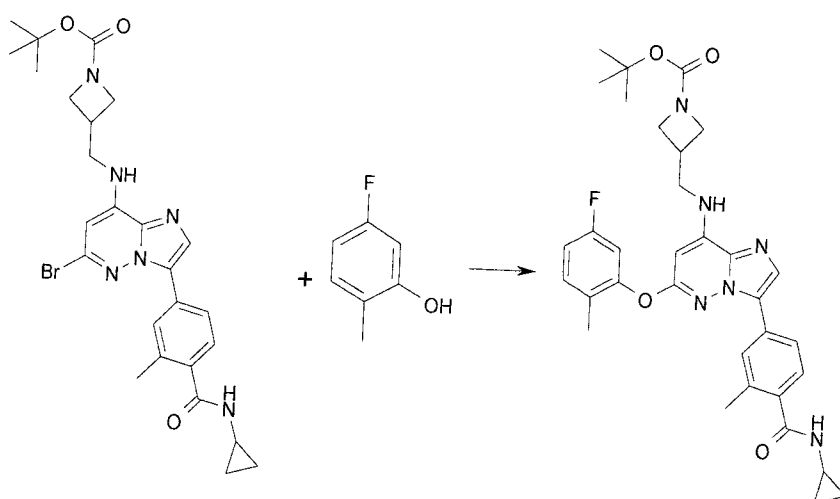
carboxylate المحضر طبقاً للمثال الوسطي 545^a بطريقة مشابهة للمثال الوسطي 542a

لإعطاء ١٣ مجم (١٣٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS : RT = ٠,٩٤ MW الموجود = ٥٠١,٦ MW المحسوب = ٥٠٠,٦

المثال الوسطي 545a

tert-butyl 3-[(3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl)amino)methyl]azetidine-1-carboxylate



يتحول ١١١ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl [3-({6-bromo-3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-

yl)amino)methyl]azetidine-1-carboxylate المحضر طبقاً للمثال الوسطي 543c بطريقة

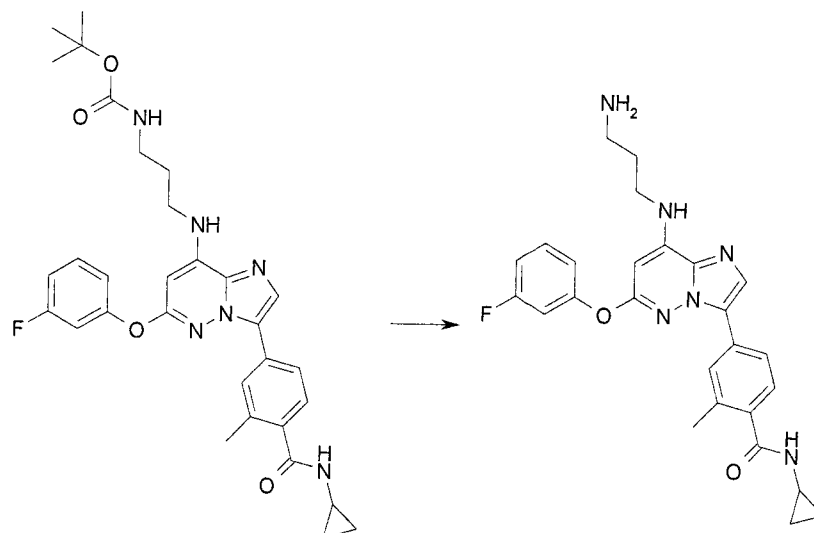
مشابهة لمثال 51 باستخدام 2,3-difluorophenol ويستخدم المنتج بدون تفاعل في الخطوة

التالية.

UPLC-MS : RT = ١,٤٣ MW الموجود = ٦٠١,٧ MW المحسوب = ٦٠٠,٧

مثال 546 ١٥

4-{8-[(3-aminopropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide



يتحول ٢٣ مجم (٤٠ ميكروجزيء جرامي) tert-butyl [3-({3-[4-

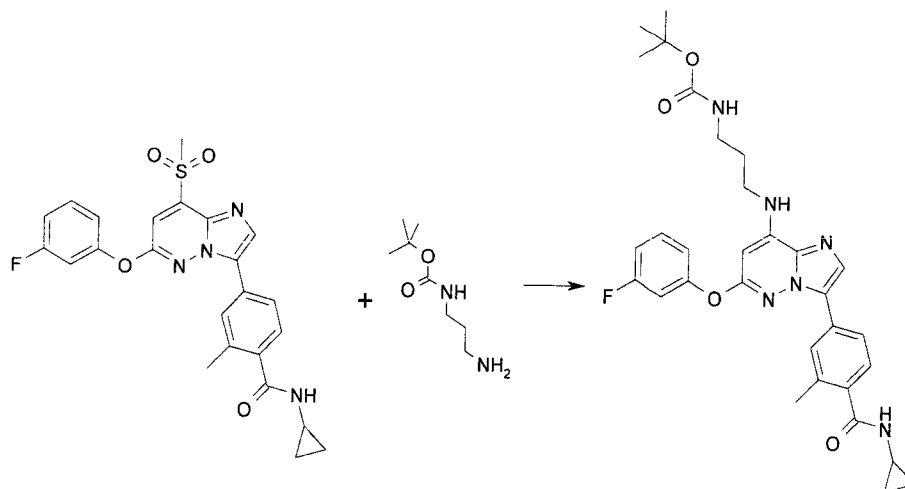
(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)propyl]carbamate 546a بطريقة مشابهة للمثال الوسيطى 542a لإعطاء ٧ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية. ٥

٤٧٤,٥ = MW المحسوب ، ٤٧٥,٥ = MW الموجود ، ٠,٩٤ = RT :UPLC-MS

¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.43-0.51 (2H), 0.59-0.68 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 2.87 (2H), 3.41 (2H), 6.14 (1H), 7.08-7.19 (4H), 7.19-7.28 (1H), 7.49 (1H), 7.60-7.73 (3H), 7.73-7.82 (2H), 7.93 (1H), 8.21 (1H)

المثال الوسيطى 546a ١٠

N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

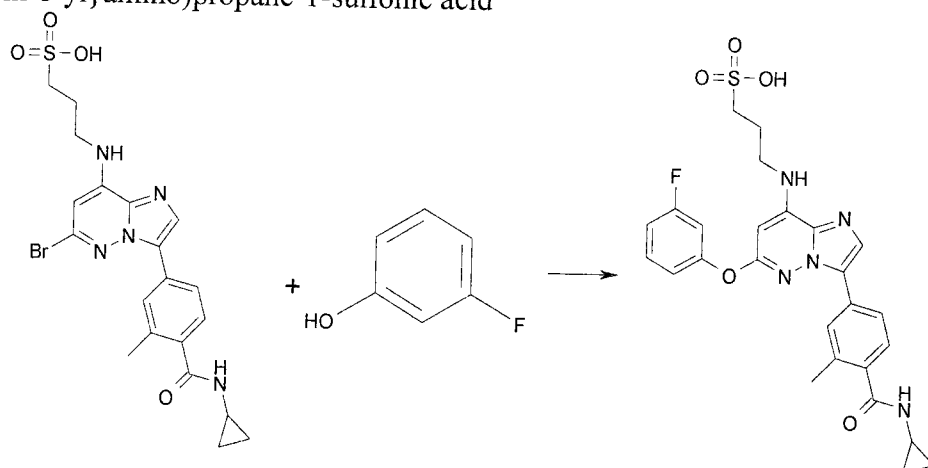


يتحول ٦٧ مجم (١٤٠ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-
8-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide
للمثال الوسطي 486a بطريقة مشابهة لمثال 486 لإعطاء ٢٣ مجم (٢٩٪) من مركب العنوان
بعد التفاعل والتنقية.

٥ UPLC-MS: RT = ١,٣٨ ، MW الموجود = ٥٧٥,٧ ، MW المحسوب = ٥٧٤,٧

مثال 547

3-((3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-
b]pyridazin-8-yl}amino)propane-1-sulfonic acid



١٠ يتحول ١٠١ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3-((6-bromo-3-[4-

(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-
yl}amino)propane-1-sulfonic acid للمثال الوسطي 547a بطريقة مشابهة

لمثال 51 لإعطاء ١٢ مجم (٩٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

UPLC-MS: RT = ٠,٩٨ ، MW الموجود = ٥٤٠,٦ ، MW المحسوب = ٥٣٩,٦

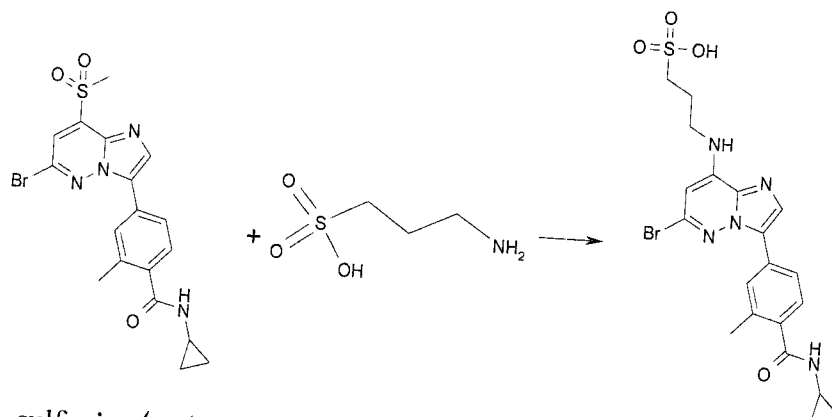
¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.40-0.54 (2H), 0.58-0.70 (2H), 1.81-
1.99 (2H), 2.14 (3H), 2.49-2.62 (2H), 2.77 (1H), 3.46 (2H), 6.29 (1H), 7.11-7.21
(3H), 7.27 (1H), 7.42-7.55 (1H), 7.64 (2H), 7.74 (2H), 8.11 (1H), 8.22 (1H)

المثال الوسطي 547a

3-((6-bromo-3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]

pyridazin-8-yl}amino)propane-1-sulfonic acid

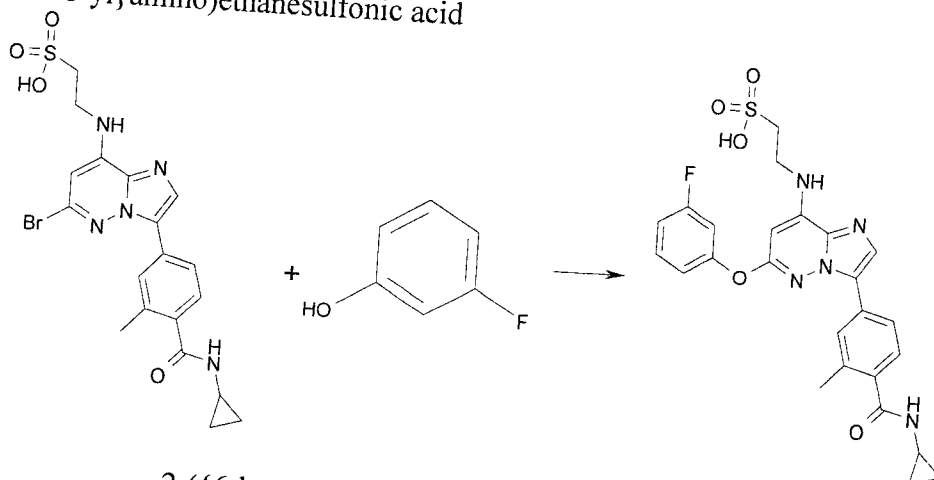
٢٠



إلى محلول مقلب من ٤١ مجم (٣٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3-aminopropyl-1-sulfonic acid في ٢ مليلتر DMSO يضاف ٢٤ مجم (٦٠٠ ميكروجزيء جرامي) sodium hydride عند درجة حرارة الغرفة. بعد ٣٠ دقيقة، يضاف ٩٠ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b لإعطاء، بعد التقليل لمدة ساعتين، مركب العنوان الخام والذي يستخدم بعد تبخير المذيب بدون تفاعل إضافي.
 MW = ٥٠٩,٤ الموجود، MW = ٥٠٨,٤ المحسوب، RT = ٠,٨٢، UPLC-MS

مثال 548

2-((3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)ethanesulfonic acid



يتحول ٩٩ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 2-((3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)ethanesulfonic acid

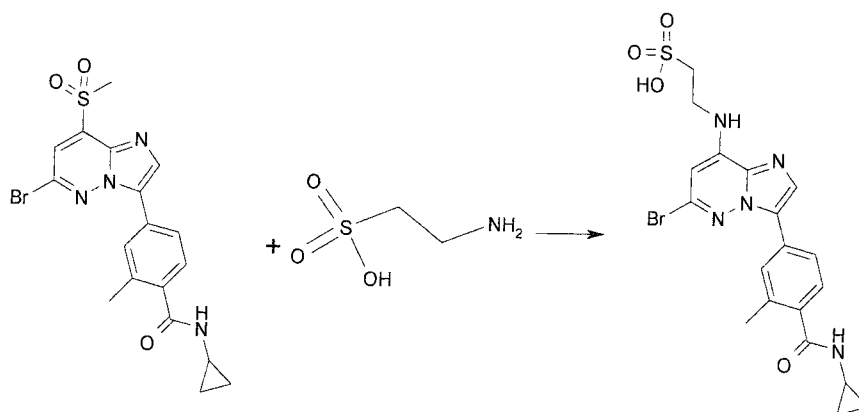
بطريقة مشابهة لمثال 548a بطريقة مشابهة لمثال 51 لإعطاء ٩ مجم (٧٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

٥٢٥,٦ = MW المحسوب ، ٥٢٦,٦ = MW الموجود ، ٠,٩٧ = RT :UPLC-MS

¹H-NMR (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.54 (2H), 0.59-0.70 (2H), 2.14 (3H), 2.71-2.84 (3H), 3.59 (2H), 6.22 (1H), 7.09-7.21 (4H), 7.27 (1H), 7.49 (1H), 7.61-7.67 (1H), 7.73 (2H), 8.12 (1H), 8.23 (1H)

٥ المثال الوسيط 548a

2-({6-bromo-3-[4-(cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-8-yl}amino)ethanesulfonic acid



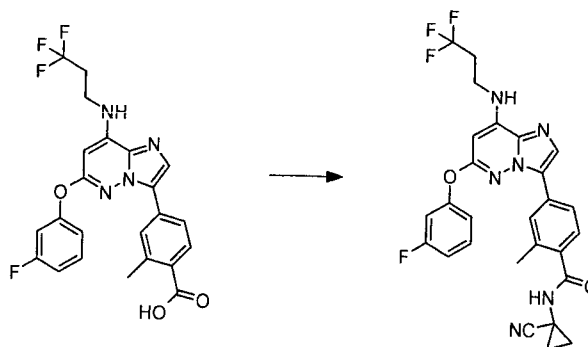
يتحول ٨٩ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 4-[6-bromo-8-

(methylsulfonyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ١٠ المحضر طبقاً للمثال الوسيط 516b بطريقة مشابهة للمثال 547a لإعطاء مركب العنوان الخام الذي يستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

٤٩٤,٤ = MW المحسوب ، ٤٩٥,٤ = MW الموجود ، ٠,٨٤ = RT :UPLC-MS

مثال 549

N-(1-cyanocyclopropyl)-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl) amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ١٥



يتحول ١٠,٥ مجم (٢٢ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال الوسطي 459^a بطريقة مشابهة لمثال 459 باستخدام 1-cyanocyclopropanaminium chloride لإعطاء ٤,٥ مجم (٣٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية. ٥

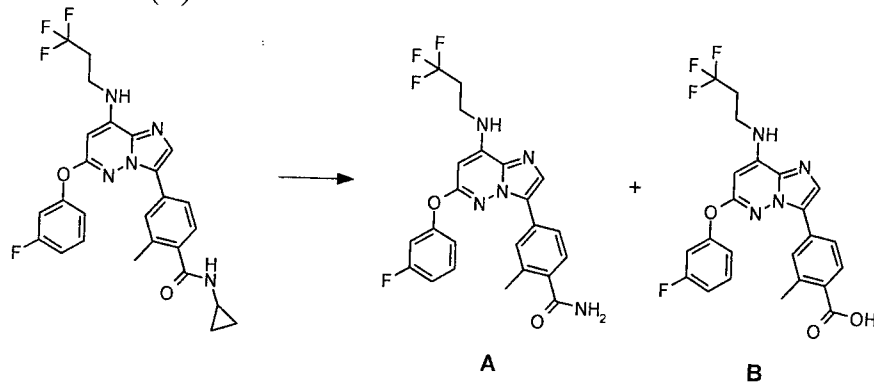
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ =1.21 (2H), 1.50 (2H), 2.16 (3H), 2.61-2.76 (2H), 3.60 (2H), 6.14 (1H), 7.14 (2H), 7.25 (2H), 7.49 (1H), 7.66-7.76 (2H), 7.81 (1H), 7.97 (1H), 9.09 (1H) ppm.

مثال 550

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide (A) ١٠

و

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid (B)



يسخن عند ١٢٠° مئوية لمدة ١٠ دقائق تحت إشعاع ميكروويف خليط مشتمل على ٥٠

مجم (٩٧ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

٥,٥ و trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ملليلتر hydrobromic acid. يضاف ماء، تزال بالترشيح المادة المترسبة وتنقى بواسطة تحليل

كروماتوجرافي لإعطاء ٣٠ جم (٦٢٪) من مركب العنوان A و ٤,١ مجم (٩٪) من مركب

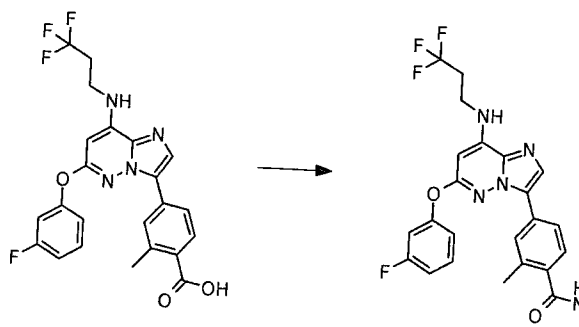
العنوان B.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of A: δ = 2.20 (3H), 2.68 (2H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 7.13 (2H), 7.22-7.30 (3H), 7.48 (1H), 7.60-7.78 (4H), 7.93 (1H) ppm.

¹H-NMR (DMSO-d₆) of B: δ = 2.35 (3H), 2.68 (2H), 3.59 (2H), 6.15 (1H), 7.14 (2H), 7.26 (1H), 7.49 (1H), 7.64-7.77 (3H), 7.82 (1H), 7.99 (1H), 8.20 (1H) ppm.

مثال 551

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide



يقال عند ٢٣° مئوية طوال الليل خليط مشتمل على ٣٠ مجم (٦٣ ميكروجزيء جرمي) 4-

{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid ٣٦,١ مجم methanamine ٢,٩٤، 550 طبقاً للمثال ٥٥٠، ١

N-[(dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)methylene]-N,N-dimethylpyridin-4-amine ١١,٦ مجم methylmethanaminium hexafluorophosphate

amine و ١,٥ مليلتر N,N-dimethylformamide. يزال المذيب وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي لإعطاء ٣٠ مجم (٩٢٪) من مركب العنوان.

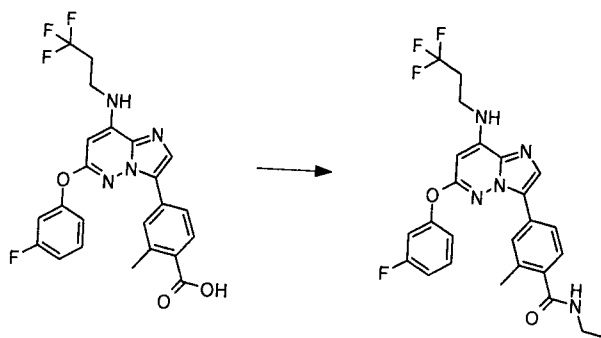
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ =2.16 (3H), 2.49-2.76 (2H), 2.69 (3H), 3.60 (2H), 6.13

(1H), 7.13 (2H), 7.20 (1H), 7.25 (1H), 7.48 (1H), 7.63-7.74 (2H), 7.76 (1H), 7.93

(1H), 8.08 (1H) ppm.

مثال 552

N-ethyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide

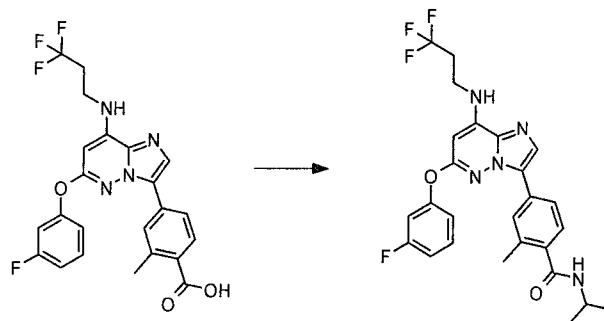


يتحول ٣٠ مجم (٦٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال 550 بطريقة مشابهة لمثال 2 باستخدام ethanamine لإعطاء ٢٩,٧ مجم (٨٩٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

1H-NMR (DMSO-d₆): δ =1.06 (3H), 2.16 (3H), 2.68 (2H), 3.19 (2H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 7.13 (2H), 7.19 (1H), 7.25 (1H), 7.48 (1H), 7.64-7.74 (2H), 7.76 (1H), 7.93 (1H), 8.15 (1H) ppm.

مثال 553

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-isopropyl-2-methylbenzamide ١٠

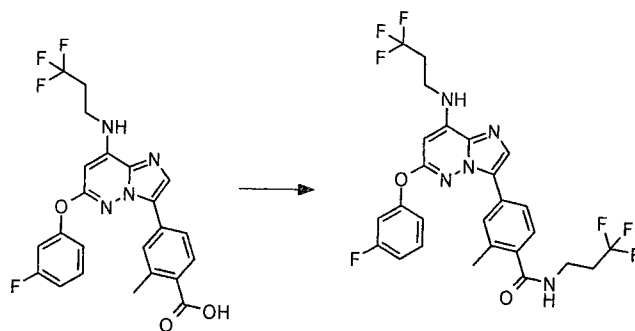


يتحول ٣٠ مجم (٦٣ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال ٥٥٠ بطريقة مشابهة لمثال 2 باستخدام propan-2-amine لإعطاء ١٣,٤ مجم (٣٩٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

1H-NMR (DMSO-d₆): δ =1.09 (6H), 2.14 (3H), 2.68 (2H), 3.60 (2H), 3.99 (1H), 6.13 (1H), 7.08-7.19 (3H), 7.26 (1H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.72 (1H), 7.77 (1H), 7.92 (1H), 8.03 (1H) ppm.

مثال 554

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)benzamide ٢٠

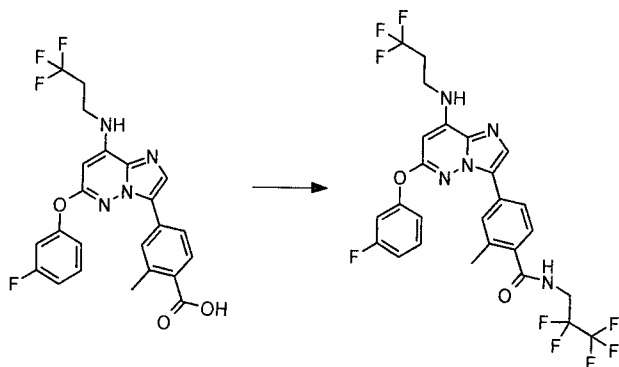


يتحول ١١,٨ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال 550 بطريقة مشابهة لمثال 2 باستخدام 3,3,3-trifluoropropan-1-amine لإعطاء ١٢ مجم (٨٣٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.34 (3H), 2.41-2.65 (4H), 3.69 (4H), 5.90 (1H), 5.97 (2H), 6.94-7.08 (3H), 7.28 (1H), 7.39 (1H), 7.65 (1H), 7.75 (1H), 7.77 (1H) ppm.

مثال 555

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)benzamide

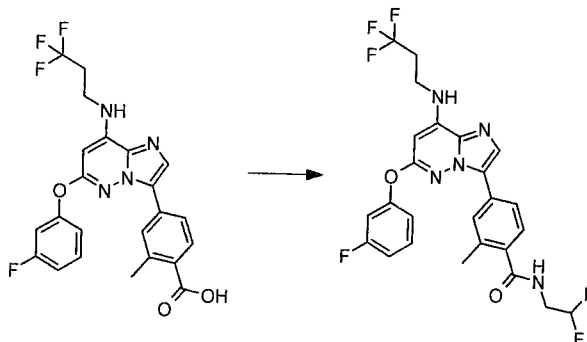


يتحول ١١,٨ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال 550 بطريقة مشابهة لمثال 552 باستخدام 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amine لإعطاء ١٢,٥ مجم (٨٢٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.34 (3H), 2.50-2.65 (2H), 3.69 (2H), 4.16 (2H), 5.91 (1H), 5.96 (2H), 6.93-7.08 (3H), 7.32 (1H), 7.40 (1H), 7.67 (1H), 7.76 (1H), 7.80 (1H) ppm.

مثال 556

N-(2,2-difluoroethyl)-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



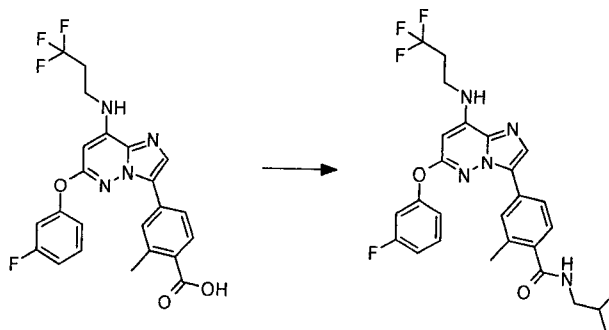
يتحول ١١,٨ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال الوسيط 550 بطريقة مشابهة لمثال 551 باستخدام 2,2-difluoroethanamine لإعطاء ١٣,٤ مجم (٩٣٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.35 (3H), 2.58 (2H), 3.69 (2H), 3.82 (2H), 5.90 (1H), 5.93-6.02 (2H), 5.99 (1H) 6.95-7.08 (3H), 7.33 (1H), 7.40 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.79 (1H) ppm.

١٠

مثال 557

4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-isobutyl-2-methylbenzamide



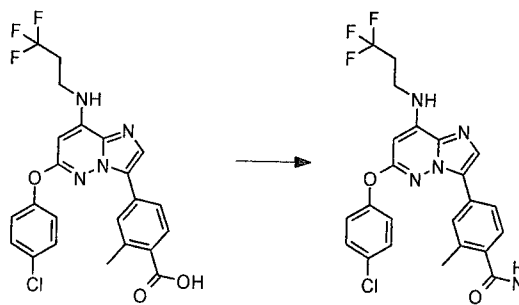
يتحول ١١,٨ مجم (٢٥ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال 550 بطريقة مشابهة لمثال 551 باستخدام 2-methylpropan-1-amine لإعطاء ١٢,٨ مجم (٩٦٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

١٥

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.99 (6H), 1.89 (1H), 2.35 (3H), 2.58 (2H), 3.28 (2H), 3.68 (2H), 5.74 (1H), 5.89 (1H), 5.97 (1H), 6.92-7.08 (3H), 7.30 (1H), 7.39 (1H), 7.64 (1H), 7.74 (1H), 7.76 (1H) ppm.

مثال 558

4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide

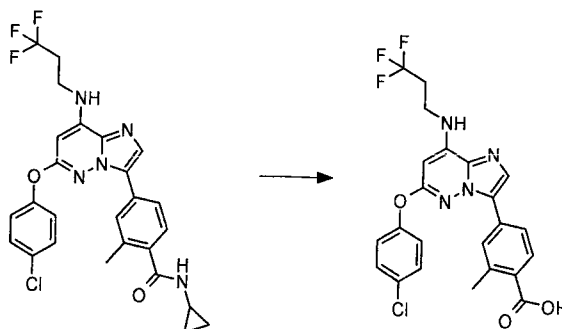


يتحول ٢٥ مجم (٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid المحضر طبقاً للمثال الوسيط 558a بطريقة مشابهة لمثال 551 لإعطاء ١١,١ مجم (٤٣٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ=2.15 (3H), 2.61-2.75 (2H), 2.70 (3H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 7.21 (1H), 7.32 (2H), 7.51 (2H), 7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.74 (1H), 7.93 (1H), 8.09 (1H) ppm.

المثال الوسيط 558a ١٥

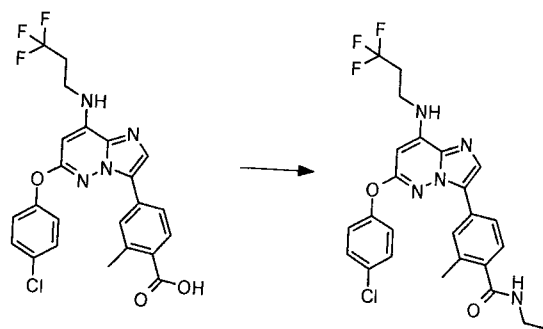
4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid



يسخن عند ١٢٠° مئوية لمدة يومين ونصف خليط مشتمل على ٣٠٠ مجم (٥٦٦) ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide hydrobromic acid. يضاف ماء، تزال بالترشيح المادة المترسبة لإعطاء مركب العنوان الخام المستخدم بدون تنقية إضافية.

مثال 559

4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide

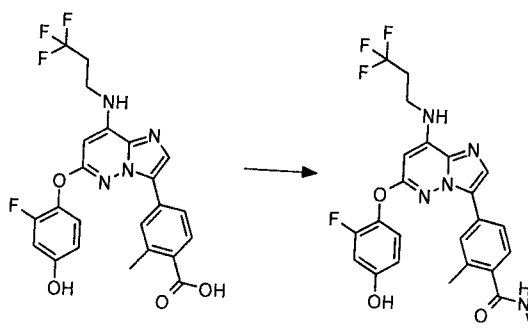


١٠. يتحول ٢٥ مجم (٥١ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid طبقاً للمثال الوسيط 558a بطريقة مشابهة لمثال 2 باستخدام ethanamine لإعطاء ١٠,٤ مجم (٣٧٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ=1.07 (3H), 2.14 (3H), 2.62-2.75 (2H), 3.20 (2H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 7.20 (1H), 7.32 (2H), 7.51 (2H), 7.64 (1H), 7.69 (1H), 7.74 (1H), 7.93 (1H), 8.15 (1H) ppm.

مثال 560

4-{6-(2-fluoro-4-hydroxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide



٢٠.

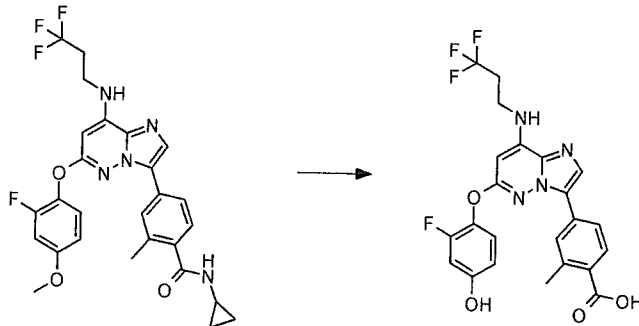
يتحول ١٢,٨ مجم (٢٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(2-fluoro-4-hydroxyphenoxy)-8-

[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid
المحضر طبقاً للمثال الوسيط 560a بطريقة مشابهة لمثال 551 لإعطاء ٥,٦ مجم (٤٣٪) من
مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ=2.15 (3H), 2.61-2.79 (2H), 2.70 (3H), 3.60 (2H), 6.13
(1H), 6.64 (1H), 6.73 (1H), 7.13-7.25 (2H), 7.58-7.70 (2H), 7.75 (1H), 7.93 (1H),
8.09 (1H), 9.87 (1H) ppm.

مثال 560a

4-{6-(2-fluoro-4-hydroxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-
b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid

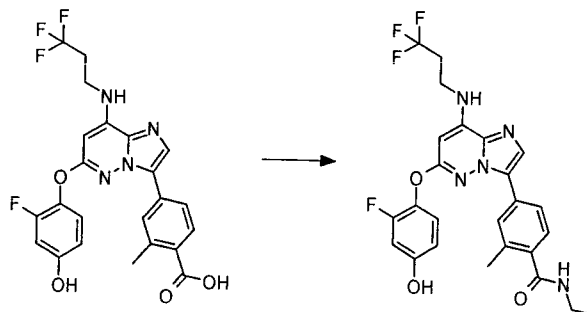


يتحول ٧٥ مجم (١٣٨ ميكروجزيء جرامي) N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-

methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-
methylbenzamide بطريقة مشابهة لمثال 558a لإعطاء ٧٦,٦ مجم من مركب العنوان مع
نسبة نقاء ٨٥٪ ليستخدم بدون تنقية إضافية.

مثال 561

N-ethyl-4-{6-(2-fluoro-4-hydroxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide



يتحول ١٢,٨ مجم (٢٦ ميكروجزيء جرامي) 4-{6-(2-fluoro-4-hydroxyphenoxy)-8-

[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzoic acid

المحضر طبقاً للمثال الوسيط 560a بطريقة مشابهة لمثال 551 باستخدام ethanamine

لإعطاء ٩,٦ مجم (٧١٣٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ=1.07 (3H), 2.15 (3H), 2.68 (2H), 3.20 (2H), 3.60 (2H),

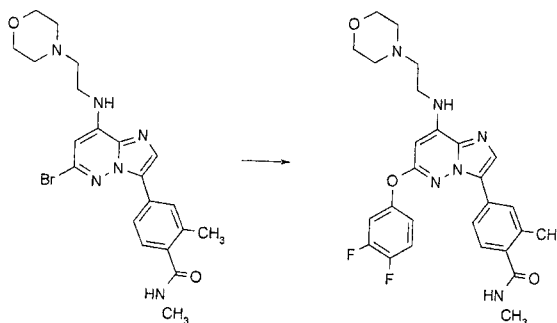
6.13 (1H), 6.64 (1H), 6.74 (1H), 7.14-7.23 (2H), 7.60-7.70 (2H), 7.75 (1H), 7.92

(1H), 8.16 (1H), 9.86 (1H) ppm.

مثال 562

4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-

b]pyridazin-3-yl]-N,2-dimethylbenzamide



إلى محلول مقلب من ٤٨ مجم (١٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) sodium hydride في ١,٢

ملليلتر DMSO يضاف ١٥٦ مجم (١٢٠٠ ميكروجزيء جرامي) 3,4-difluorophenol دفعة

واحدة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ساعة واحدة، يضاف ٩٥ مجم (٢٠٠ ميكروجزيء جرامي)

4-(6-bromo-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N,2-

dimethylbenzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيط 562a في ١ ملليلتر DMSO ويسخن

الخليط لمدة ٨ ساعات عند ١٤٠° مئوية في فرن ميكروويف. بعد التفاعل والتنقية نحصل على

٧,٤٢ مجم (٧٪) من مركب العنوان.

UPLC-MS: RT = ٠,٨٢ ، MW الموجود = ٥٢٣,٥ ، MW المصوب = ٥٢٢,٥

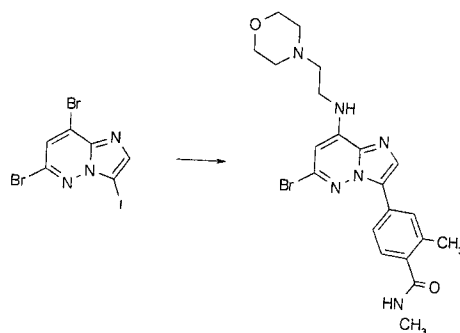
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.16 (3H), 2.45-2.47 (3H), 2.59 (2H),

2.67-2.75 (4H), 3.44 (2H), 3.53-3.60 (4H), 6.07 (1H), 7.12-7.19 (1H), 7.22 (1H),

7.31 (1H), 7.47-7.60 (2H), 7.66 (1H), 7.74 (1H), 7.91 (1H), 8.09 (1H).

المثال الوسيط 562a

4-(6-bromo-8-{{2-(morpholin-4-yl)ethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N,2-dimethylbenzamide

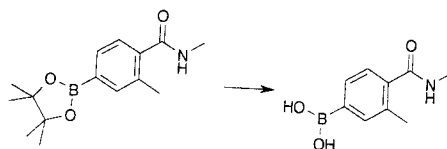


- ٥ إلى محلول مقلب من ٢,٠١ جم (٥ مللي جزئي جرامي) 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine المحضر طبقاً للمثال الوسيط 96c في NMP (١٥ مليلتر) يضاف ١,٩٤ جم (١٥ مللي جزئي جرامي) DIPEA و ١,٣٠ جم (١٠ مللي جزئي جرامي) 2-(morpholin-4-yl)ethanamine دفعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. بعد التسخين لمدة ساعتين عند ٧٠° مئوية، يضاف ١٠٠ مليلتر DCM ويغسل الخليط مع ماء (١٠٠×٣) مليلتر). يجفف الطور العضوي فوق sodium sulphate ويتبخر لإنتاج مادة صلبة بلون مسمر والتي تستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية. إلى محلول مقلب من المادة الصلبة المتبقية في ٢٠ مليلتر THF يضاف ١,١٦ جم (٦ مللي جزئي جرامي) 3-methyl-4-(methylcarbamoyl)phenyl]boronic acid 562b، ١٥ مليلتر محلول potassium carbonate مائي (١٥ مللي جزئي جرامي، ١ جزئي جرامي)، ٨١٦ مجم Pd(dppf)Cl₂ (١ مللي جزئي جرامي) ويسخن الخليط لمدة ٤١ ساعة عند ٧٠° مئوية، لإنتاج بعد التفاعل والتنقية ٢,٣٥ جم (٩٩٪) من مركب العنوان.
- ١٥ عند ٧٠° مئوية، لإنتاج بعد التفاعل والتنقية ٢,٣٥ جم (٩٩٪) من مركب العنوان.
- UPLC-MS: RT = ٠,٧١، MW الموجود = ٤٧٤,٤، MW المحسوب = ٤٧٣,٤

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2.37 (3H), 2.42 (4H), 2.54 (2H), 2.73 (3H), 3.26 (2H), 3.49-3.59 (4H), 6.42 (1H), 7.40 (2H), 7.56-7.63 (1H), 7.86 (1H), 7.92 (1H), 7.96 (1H), 8.18 (1H)

٢٠. المثال الوسيط 562b

[3-methyl-4-(methylcarbamoyl)phenyl]boronic acid



إلى محلول مقلب من ٢٠,٢٢ جم (٦٧ مللي جزئي جرامي) N-cyclopropyl-2-methyl- acetone (٣٠٠ مليلتر) 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

يضاف ٤٣,٠٨ جم (٢٠١ مللي جزئي جرامي) sodium periodate، ١٣٤ مليلتر

ammonium acetate (١٣٤ مللي جزئي جرامي، ١ جزئي جرامي في ماء) ويقلب الخليط

لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة وساعتين عند ٤٠°مئوية. يضاف HCl ٤ عياري (٣٢

مليلتر) ويزال الطور العضوي بالشفط. يستخلص الخليط مع ethyl acetate، ويغسل الطور

العضوي مع ماء، يجفف ويزال بالشفط لإنتاج ١٤,٥٩ جم (٩٤,٢٪) من مركب العنوان.

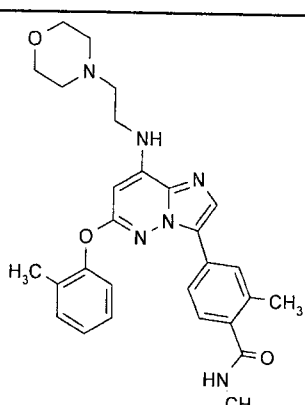
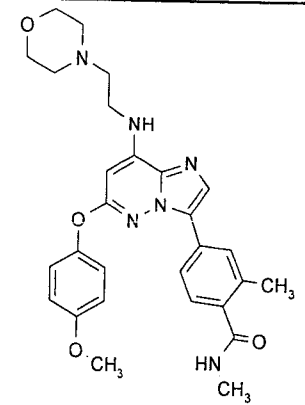
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.44-0.52 (2H), 0.59-0.67 (2H), 2.26

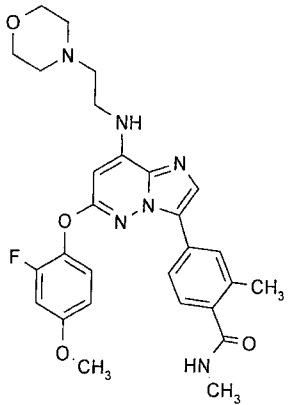
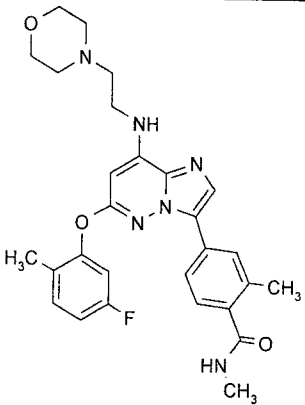
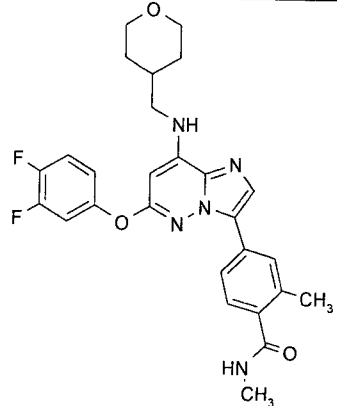
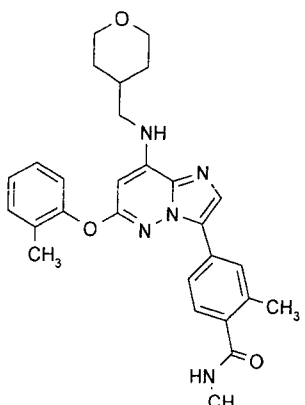
(3H), 2.78 (1H), 7.18 (1H), 7.53-7.61 (2H), 8.01 (2H), 8.19 (1H).

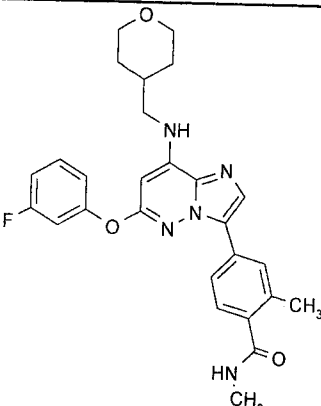
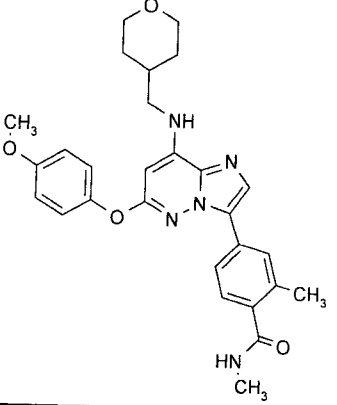
١٠ تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف أعلاه في المثال 562 باستخدام

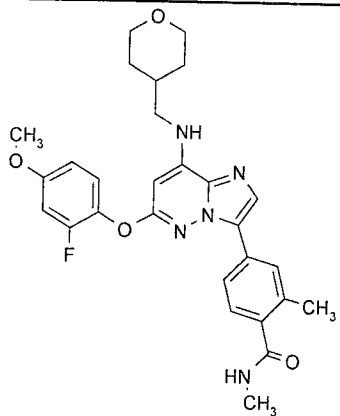
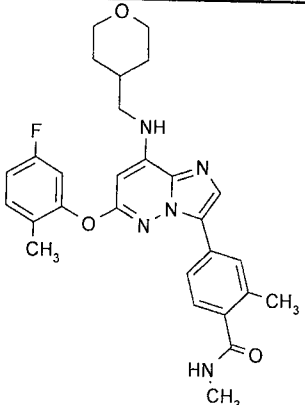
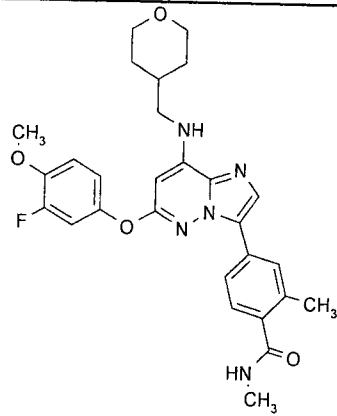
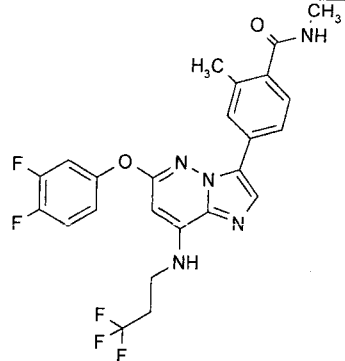
المثال الوسطي المناسب و phenol مناسب [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT) في

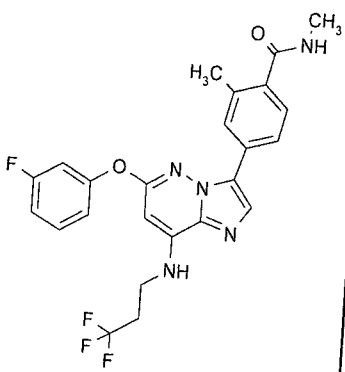
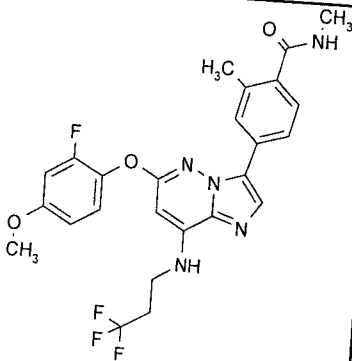
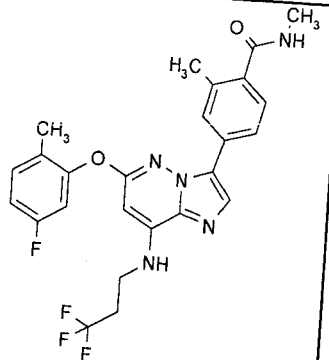
الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

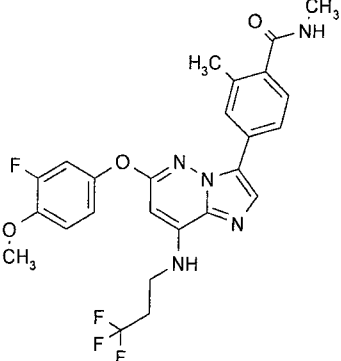
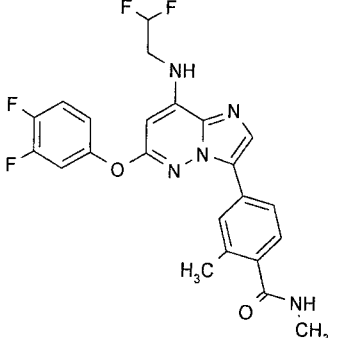
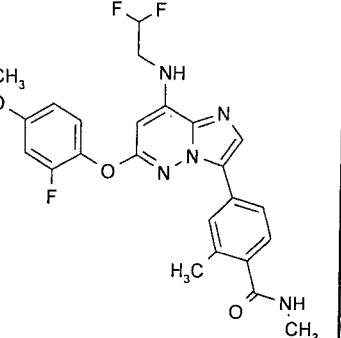
مثال	البناء	الاسم	البيانات التحليلية
563		N,2-dimethyl-4-[6-(2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide	RT = ٠,٨٢ MW الموجود = ٥٠١,٦ MW المحسوب = ٥٠٠,٦
564		4-[6-(4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N,2-dimethylbenzamide	RT = ٠,٧٨ MW الموجود = ٥١٧,٦ MW المحسوب = ٥١٦,٦

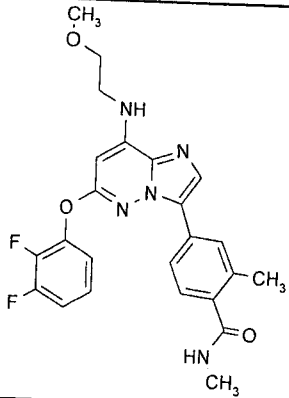
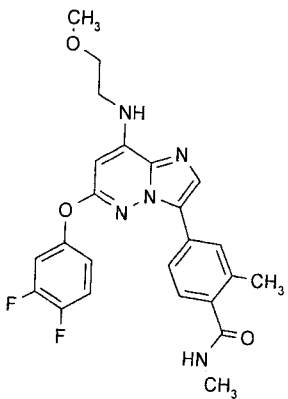
٤٠,٨٠ = RT = MW الموجود ٥٣٥,٦ = MW المحسوب ٥٣٤,٦	4-[6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N,2-dimethylbenzamide		565
٤٠,٨٤ = RT = MW الموجود ٥١٩,٦ = MW المحسوب ٥١٨,٦	4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N,2-dimethylbenzamide		566
٤١,٢٢ = RT = MW الموجود ٥٠٨,٥ = MW المحسوب ٥٠٧,٥	4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		567
٤١,٢٢ = RT = MW الموجود ٤٨٦,٦ = MW المحسوب ٤٨٥,٦ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.14-1.32 (2H), 1.63 (2H), 1.86-	N,2-dimethyl-4-{6-(2-methylphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		568

2.03 (1H), 2.50 (6H), 2.68 (3H), 3.22 (4H), 3.83 (2H), 6.08 (1H), 7.13 (1H), 7.15-7.23 (2H), 7.23- 7.28 (1H), 7.33 (1H), 7.57-7.65 (2H), 7.69 (1H), 7.89 (1H), 8.05 (1H)			
١,٢٠ = RT = MW الموجود ٤٩٠,٥ = MW المحسوب ٤٨٩,٥	4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		569
١,١٦ = RT = MW الموجود ٥٠٢,٦ = MW المحسوب ٥٠١,٦	4-{6-(4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		570

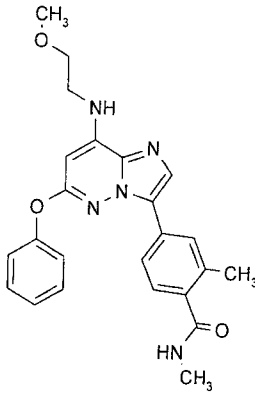
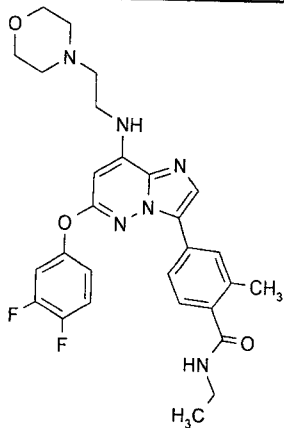
١,١٩ = RT = MW الموجد ٥٢٠,٦ = MW المحسوب ٥١٩,٦	4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		571
١,٢٤ = RT = MW الموجد ٥٠٤,٦ = MW المحسوب ٥٠٣,٦	4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		572
١,١٧ = RT = MW الموجد ٥٢٠,٦ = MW المحسوب ٥١٩,٦	4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		573
١,٢٩ = RT = MW الموجد ٥٠٦,٤ = MW المحسوب ٥٠٥,٤	4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		574

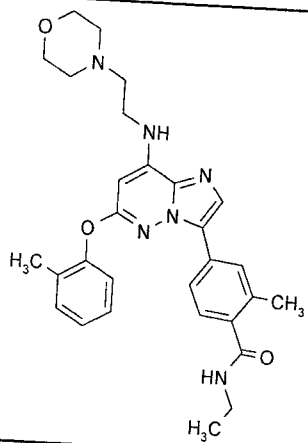
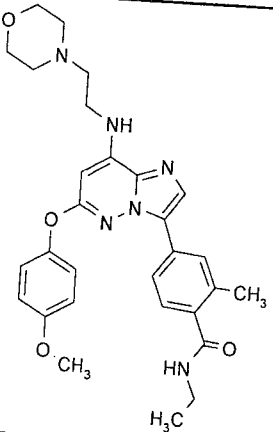
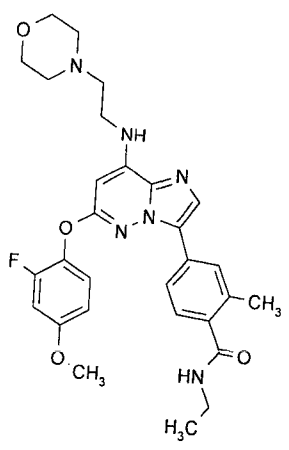
١,٢٩ = RT = MW الموجود ٤٨٨,٥ = MW المحسوب ٤٨٧,٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.16 (3H), 2.59-2.76 (5H), 3.54-3.66 (2H), 6.13 (1H), 7.13 (2H), 7.20 (1H), 7.25 (1H), 7.43-7.53 (1H), 7.64-7.74 (2H), 7.76 (1H), 7.93 (1H), 8.08 (1H)	4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		575
١,٢٦ = RT = MW الموجود ٥١٨,٥ = MW المحسوب ٥١٧,٥	4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		576
١,٣٢ = RT = MW الموجود ٥٠٢,٥ = MW المحسوب ٥٠١,٥	4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		577

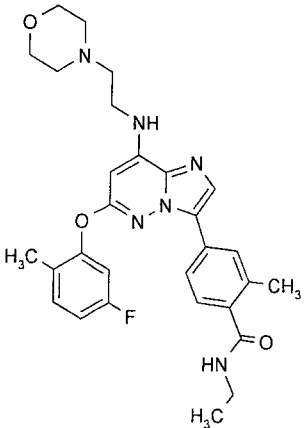
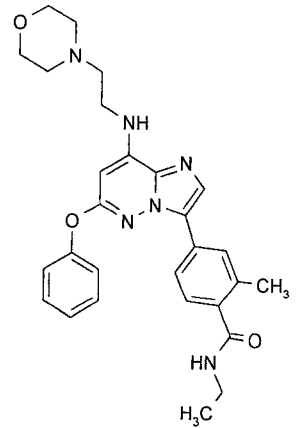
١,٢٥ = RT = MW الموجود ٥١٨,٥ = MW المحسوب ٥١٧,٥	4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		578
١,١٧ = RT = MW الموجود ٤٧٤,٤ = MW المحسوب ٤٧٣,٤	4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(3,4-difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		579
١,١٦ = RT = MW الموجود ٤٨٦,٥ = MW المحسوب ٤٨٥,٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.10 (3H), 2.70 (3H), 3.78 (3H), 3.86 (3H), 6.23 (1H), 6.32 (1H), 6.84 (1H), 7.05 (1H), 7.19 (1H), 7.34 (1H), 7.62 (1H), 7.70-7.79 (1H), 7.97 (1H), 8.08 (1H)	4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		580

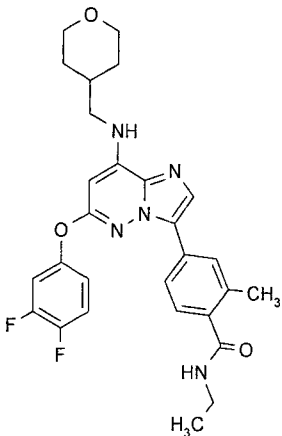
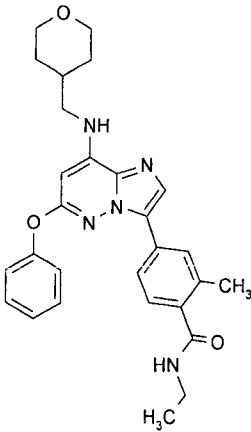
١,١٧ = RT = MW الموجود ٤٦٨,٥ = MW المحسوب ٤٦٧,٥	4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		581
١,١٨ = RT = MW الموجود ٤٦٨,٥ = MW المحسوب ٤٦٧,٥ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.16 (3H), 2.70 (3H), 3.27 (3H), 3.52 (2H), 3.54-3.59 (2H), 6.10 (1H), 7.13-7.19 (1H), 7.22 (1H), 7.45 (1H), 7.50-7.60 (2H), 7.66 (1H), 7.75 (1H), 7.92 (1H), 8.09 (1H)	4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		582

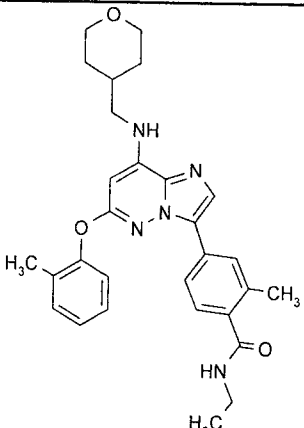
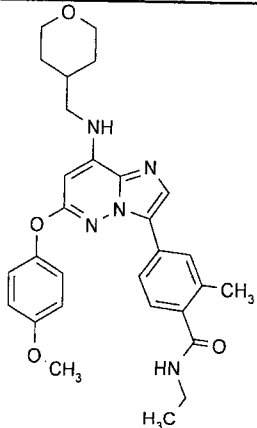
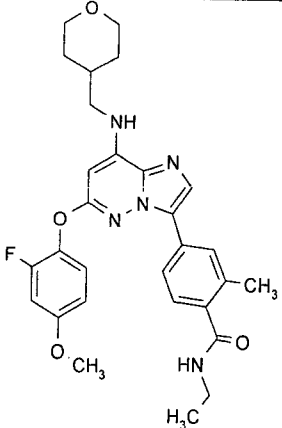
١,١٨ = RT = MW الموجود ٤٤٦,٥ = MW المحسوب ٤٤٥,٥	4-{8-[(2-methoxyethyl)amino]-6-(2-methylphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		583
١,١٥ = RT = MW الموجود ٤٨٠,٥ = MW المحسوب ٤٧٩,٥	4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		584
١,٢٠ = RT = MW الموجود ٤٦٤,٥ = MW المحسوب ٤٦٣,٥	4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		585
١,١٣ = RT = MW الموجود ٤٨٠,٥ = MW المحسوب ٤٧٩,٥	4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		586

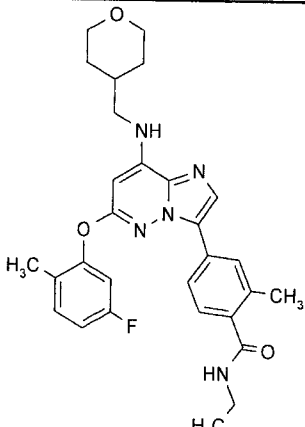
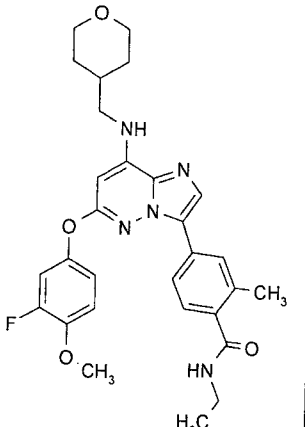
١,١٤ = RT = MW الموجود ٤٣٢,٥ = MW المحسوب ٤٣١,٥ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.14 (3H), 2.69 (3H), 3.17-3.29 (3H), 3.51 (2H), 3.53-3.59 (2H), 6.08 (1H), 7.18 (1H), 7.24-7.29 (3H), 7.38 (1H), 7.41-7.48 (2H), 7.67 (1H), 7.75 (1H), 7.91 (1H), 8.09 (1H)	4-{8-[(2-methoxy ethyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		587
١٠,٨٨ = RT = MW الموجود ٥٣٧,٦ = MW المحسوب ٥٣٦,٦	4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-ethyl-2-methylbenzamide		588

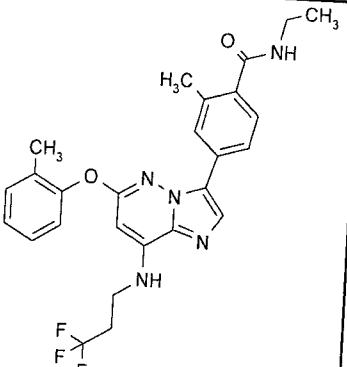
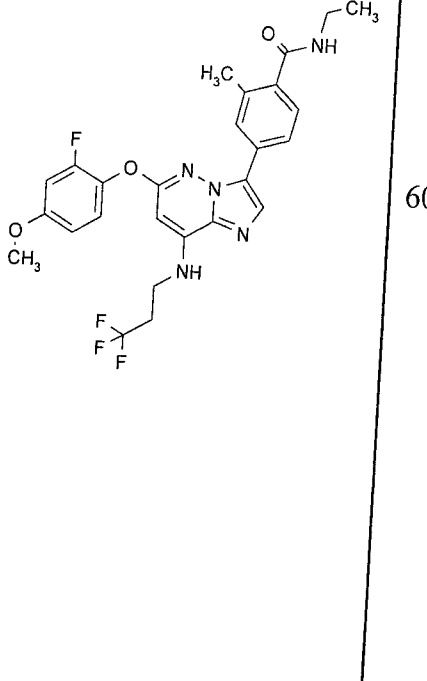
٤٠,٨٨ = RT = MW الموجود ٥١٥,٦ = MW المحسوب ٥١٤,٦	N-ethyl-2-methyl-4-[6-(2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide		589
٤٠,٨٣ = RT = MW الموجود ٥٣١,٦ = MW المحسوب ٥٣٠,٦	N-ethyl-4-[6-(4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		590
٤٠,٨٦ = RT = MW الموجود ٥٤٩,٦ = MW المحسوب ٥٤٨,٦ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 2.10 (3H), 2.42 (4H), 2.59 (2H), 3.14-3.24 (2H), 3.44 (2H), 3.53-3.59 (4H), 3.77 (3H), 6.10 (1H), 6.54 (1H), 6.67-6.88 (1H), 7.05	N-ethyl-4-[6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		591

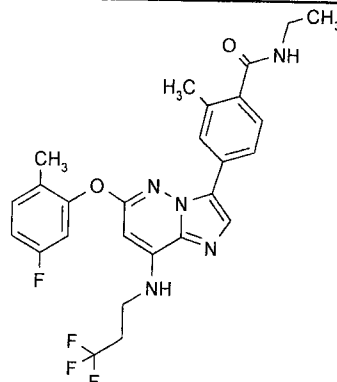
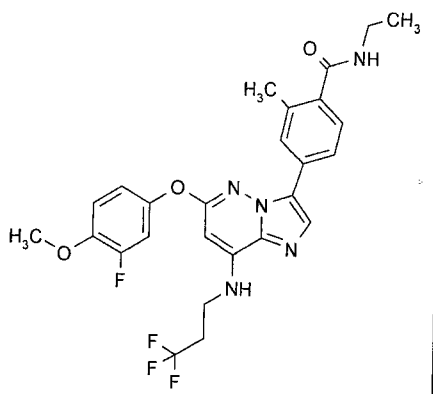
(1H), 7.17 (1H), 7.25- 7.32 (1H), 7.62 (1H), 7.72 (1H), 7.92 (1H), 8.16 (1H)			
٤٠,٨٩ = RT = MW الموجود ٥٣٣,٦ = MW المحسوب ٥٣٢,٦	N-ethyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide		592
٤٠,٨٩ = RT = MW الموجود ٥٠١,٦ = MW المحسوب ٥٠٠,٦ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 2.14 (3H), 2.59 (2H), 3.19 (4H), 3.43 (3H), 3.56 (5H), 6.05 (1H), 7.17 (1H), 7.26 (5H), 7.41-7.50 (2H), 7.66 (1H), 7.75 (1H), 7.90 (1H), 8.13 (2H)	N-ethyl-2-methyl-4-(8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide		593

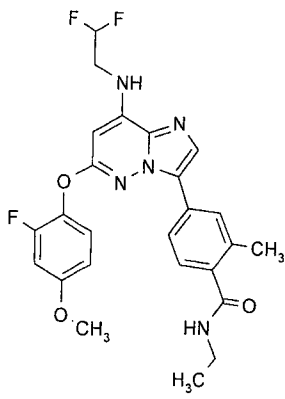
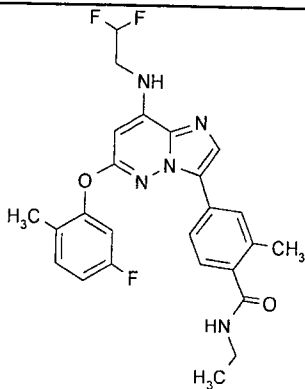
١,٢٨ = RT = MW الموجود ٥٢٢,٦ = MW المحسوب ٥٢١,٦ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.07 (3H), 1.14-1.32 (2H), 1.62 (2H), 1.86-2.01 (1H), 2.16 (3H), 3.14-3.25 (6H), 3.83 (2H), 6.09 (1H), 7.11-7.23 (2H), 7.46-7.60 (2H), 7.61-7.68 (1H), 7.68-7.77 (2H), 7.90 (1H), 8.15 (1H)	4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-ylmethylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		594
١,٢٦ = RT = MW الموجود ٤٨٦,٦ = MW المحسوب ٤٨٥,٦ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 1.15-1.29 (4H), 1.62 (2H), 1.89-2.00 (1H), 2.13 (3H), 3.15-3.29	N-ethyl-2-methyl-4-{6-phenoxy-8-ylmethylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		595

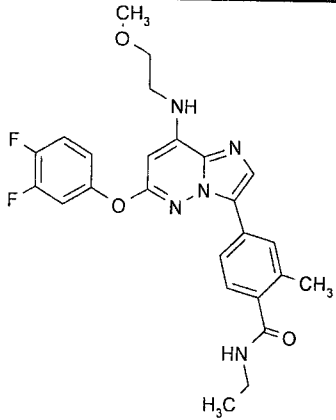
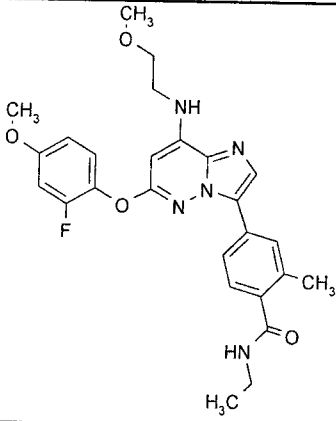
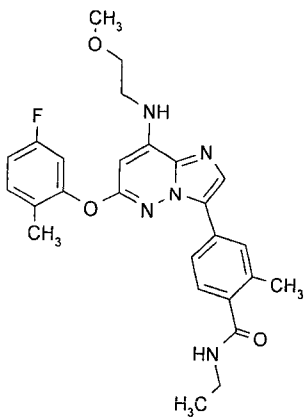
(4H), 3.83 (2H), 6.07 (1H), 7.16 (1H), 7.27 (3H), 7.41- 7.48 (2H), 7.62-7.68 (2H), 7.75 (1H), 7.90 (1H), 8.10- 8.18 (1H)			
١,٢٩ = RT = MW الموجود ٥٠٠,٦ = MW المحسوب ٤٩٩,٦	N-ethyl-2-methyl-4- {6-(2-methylphenoxy)- 8-[(tetrahydro-2H- pyran-4- ylmethyl)amino]imida- zo[1,2-b]pyridazin-3- yl}benzamide		596
١,٢٢ = RT = MW الموجود ٥١٦,٦ = MW المحسوب ٥١٥,٦	N-ethyl-4-{6-(4- methoxyphenoxy)-8- [(tetrahydro-2H-pyran- 4- ylmethyl)amino]imida- zo[1,2-b]pyridazin-3- yl}-2- methylbenzamide		597
١,٢٤ = RT = MW الموجود ٥٣٤,٦ = MW المحسوب ٥٣٣,٦	N-ethyl-4-{6-(2- fluoro-4- methoxyphenoxy)-8- [(tetrahydro-2H-pyran- 4-ylmethyl) amino]imidazo[1,2- b]pyridazin-3-yl}-2- methylbenzamide		598

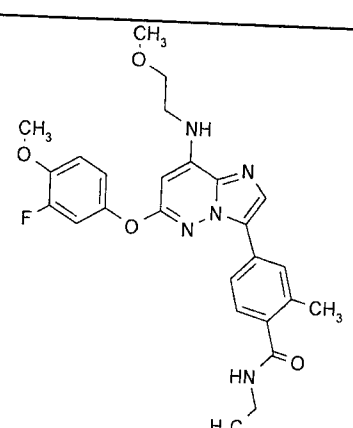
١,٣١ = RT = MW الموجود ٥١٨,٦ = MW المحسوب ٥١٧,٦	N-ethyl-4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-ylmethylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		599
١,٢٥ = RT = MW الموجود ٥٣٤,٦ = MW المحسوب ٥٣٣,٦ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.07 (3H), 1.15-1.29 (2H), 1.62 (2H), 1.94 (1H), 2.13 (3H), 3.15-3.26 (6H), 3.78-3.83 (2H), 3.84 (3H), 6.05 (1H), 7.03-7.09 (1H), 7.16-7.25 (2H), 7.30 (1H), 7.62-7.69 (2H), 7.78 (1H), 7.90 (1H), 8.15 (1H)	N-ethyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-ylmethylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		600

١,٣٦ = RT = MW الموجود ٤٩٨,٥ = MW المحسوب ٤٩٧,٥	N-ethyl-2-methyl-4-{6-(2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide		601
١,٣١ = RT = MW الموجود ٥٣٢,٥ = MW المحسوب ٥٣١,٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 2.10 (3H), 2.69 (2H), 3.13-3.24 (2H), 3.61 (2H), 3.77 (3H), 6.16 (1H), 6.84 (1H), 7.06 (1H), 7.17 (1H), 7.34 (1H), 7.58-7.65 (1H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 7.93 (1H), 8.15 (1H)	N-ethyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		602

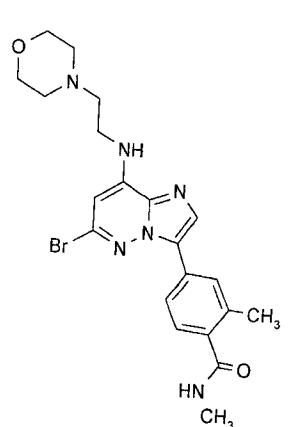
١,٣٧ = RT = MW الموجود ٥١٦,٥ = MW المحسوب ٥١٥,٥	N-ethyl-4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		603
١,٣٢ = RT = MW الموجود ٥٣٢,٥ = MW المحسوب ٥٣١,٥ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.07 (3H), 2.13 (3H), 2.61-2.74 (2H), 3.20 (2H), 3.59 (2H), 3.84 (2H), 6.09 (3H), 7.04-7.09 (1H), 7.17-7.20 (1H), 7.20-7.25 (1H), 7.31 (1H), 7.63-7.68 (2H), 7.78 (1H), 7.93 (1H), 8.15 (1H)	N-ethyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		604

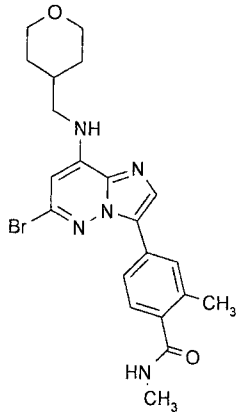
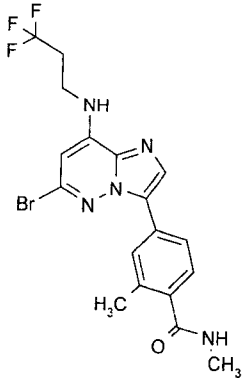
١,٢٢ = RT = MW الموجود ٥٠٠,٥ = MW المحسوب ٤٩٩,٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 2.10 (3H), 3.19 (2H), 3.77 (2H), 3.86 (1H), 6.32 (1H), 6.84 (1H), 7.06 (1H), 7.17 (1H), 7.34 (1H), 7.59-7.65 (1H), 7.69-7.79 (2H), 7.96 (1H), 8.15 (1H)	4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		605
١,٢٨ = RT = MW الموجود ٤٨٤,٥ = MW المحسوب ٤٨٣,٥	4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		606

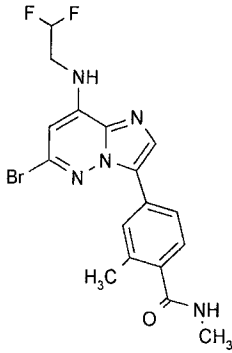
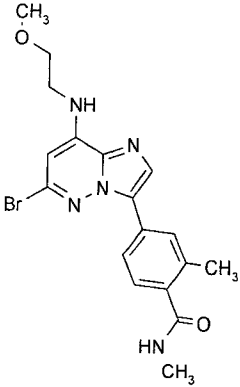
١,٢٤ = RT = MW الموجود ٤٨٢,٥ = MW المحسوب ٤٨١,٥	4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		607
١,٢١ = RT = MW الموجود ٤٩٤,٥ = MW المحسوب ٤٩٣,٥	N-ethyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		608
١,٢٧ = RT = MW الموجود ٤٧٨,٥ = MW المحسوب ٤٧٧,٥ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06 (3H), 2.11 (3H), 2.12 (3H), 3.19 (4H), 3.46-3.61 (5H), 6.12 (1H), 7.06 (1H), 7.12-7.21 (2H), 7.32-7.44 (2H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 7.91	N-ethyl-4-{6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		609

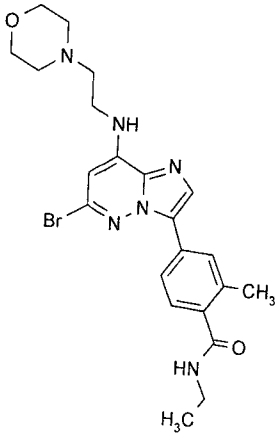
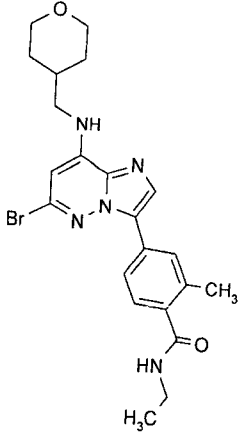
(1H), 8.14 (1H)			
١,١٩ = RT = MW الموجود ٤٩٤,٥ = MW المحسوب ٤٩٣,٥	N-ethyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide		610

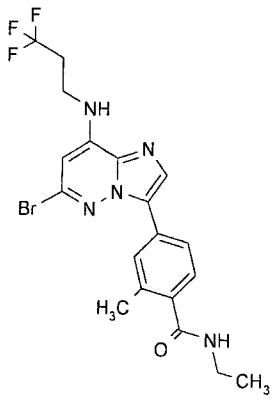
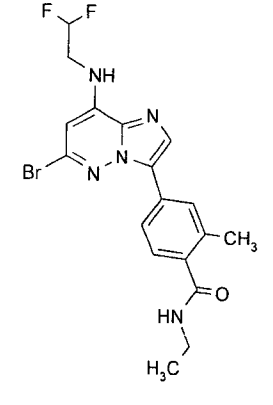
تحضر أمثلة المركب التالي بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف في المثال 562a باستخدام amine مناسب و boronic acid مناسب [بيانات LC-MS مثل زمن الاستبقاء (RT في الدقيقة) أو تجمع ذروة الكتلة الملحوظة باستخدام LC-MS طريقة A ما لم يذكر بوضوح]:

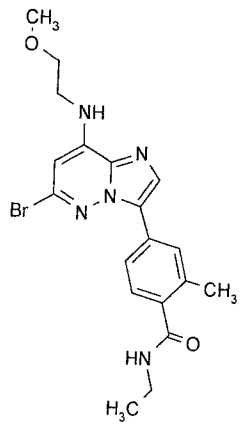
البيانات التحليلية	الاسم	البناء	مثال
٠,٧١ = RT = MW الموجود ٤٧٤,٤ = MW المحسوب ٤٧٣,٤ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 2.37 (3H), 2.42 (4H), 2.54 (2H), 2.73 (3H), 3.26 (2H), 3.49-3.59 (4H), 6.42 (1H), 7.40 (2H), 7.56-7.63 (1H), 7.86 (1H), 7.92 (1H), 7.96 (1H), 8.18 (1H)	4-(6-bromo-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N,2-dimethylbenzamide		562a

١,٠٩ = RT = MW الموجود ٤٥٩,٤ = MW المحسوب ٤٥٨,٤ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.11-1.31 (2H), 1.59 (2H), 1.83-1.98 (1H), 2.37 (3H), 2.69-2.78 (3H), 3.15-3.27 (4H), 3.81 (2H), 6.42 (1H), 7.40 (1H), 7.86 (1H), 7.89-8.00 (3H), 8.18 (1H)	4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		567a
١,١٨ = RT = MW الموجود ٤٥٧,٣ = MW المحسوب ٤٥٦,٣ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.37 (3H), 2.59-2.71 (2H), 2.73 (3H), 3.59 (2H), 6.46 (1H), 7.41 (1H), 7.86 (1H), 7.89-7.96 (2H), 7.97 (1H), 8.17 (1H)	4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		574a

١,٠٣ = RT = MW الموجد ٤٢٥,٣ = MW المحسوب ٤٢٤,٣ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.37 (3H), 2.73 (3H), 3.25 (1H), 3.85 (2H), 6.62 (1H), 7.41 (1H), 7.87 (1H), 7.92 (1H), 7.97-8.03 (2H), 8.17 (1H)	4-{6-bromo-8-[(2,2-difluoroethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		579a
١,٠٢ = RT = MW الموجد ٤١٩,٣ = MW المحسوب ٤١٨,٣ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.37 (3H), 2.73 (3H), 3.25 (3H), 3.53 (4H), 6.42 (1H), 7.41 (1H), 7.71 (1H), 7.86 (1H), 7.89-7.94 (1H), 7.95 (1H), 8.16 (1H)	4-{6-bromo-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N,2-dimethylbenzamide		581a

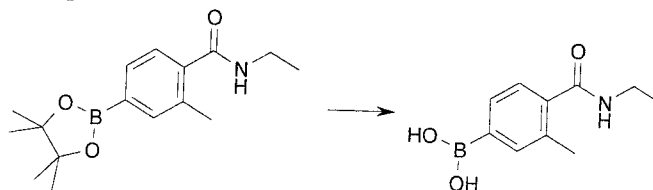
٤٠,٧٥ = RT = MW الموجود ٤٨٨,٤ = MW المحسوب ٤٨٧,٤ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.06-1.12 (3H), 2.37 (3H), 2.42 (4H), 2.56 (2H), 3.18-3.26 (2H), 3.43 (2H), 3.52-3.58 (4H), 6.41 (1H), 7.39 (1H), 7.57 (1H), 7.85 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 8.22 (1H)	4-(6-bromo-8-{{2-(morpholin-4-yl)ethyl}amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N-ethyl-2-methylbenzamide	 588a
٤١,١,١٧ = RT = MW الموجود ٤٧٣,٤ = MW المحسوب ٤٧٢,٤ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.05-1.12 (3H), 1.13-1.31 (2H), 1.59 (2H), 1.89 (1H), 2.37 (3H), 3.16-3.25 (6H), 3.81 (2H), 6.42 (1H), 7.39 (1H), 7.85 (1H)	4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide	 594a

(1H), 7.88-7.98 (3H), 8.22 (1H)			
١,٢٥ = RT = MW الموجد ٤٧١,٣ = MW المحسوب ٤٧٠,٣ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.09 (3H), 2.37 (3H), 2.66 (2H), 3.18-3.26 (2H), 3.59 (2H), 6.46 (1H), 7.40 (1H), 7.85 (1H), 7.89-7.96 (2H), 7.96 (1H), 8.23 (1H)	4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		601a
١,١٠ = RT = MW الموجد ٤٣٩,٣ = MW المحسوب ٤٣٨,٣ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.09 (3H), 2.37 (3H), 3.18-3.26 (3H), 3.86 (2H), 6.61 (1H), 7.40 (1H), 7.86 (1H), 7.89-7.95 (1H), 7.99 (2H), 8.23 (1H)	4-{6-bromo-8-[(2,2-difluoroethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		605a

$1.09 = RT$ $= MW$ الموجود 433.3 $= MW$ المحسوب 432.3 ^1H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.09 (3H), 2.37 (3H), 3.18-3.27 (4H), 3.43-3.59 (5H), 6.43 (1H), 7.39 (2H), 7.75 (1H), 7.86 (1H), 7.92 (1H), 7.95 (1H), 8.24 (1H)	4-{6-bromo-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-ethyl-2-methylbenzamide		607a

المثال الوسيطى 582b

[4-(ethylcarbamoyl)-3-methylphenyl]boronic acid



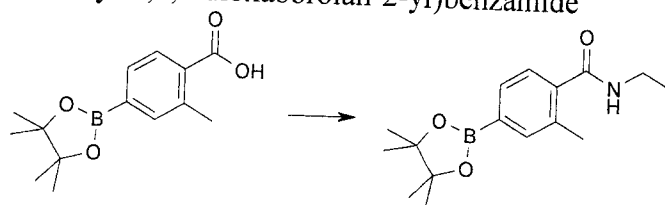
يتحول ١٧,٧٢ مجم (٦١,٢٧ ملي جزيء جرامي) N-ethyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide المحضر طبقاً للمثال الوسيطى 582c

بطريقة مشابهة للمثال الوسيطى 582b لإعطاء ٨,٧٥ مجم (٧٠٪) من مركب العنوان بعد
التفاعل والتنقية.

المثال الوسيطى 582c

N-ethyl-2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide



- إلى محلول مقلب من ١٥ جم (٥٧ مللي جزيء جرامي) 2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (٢٠ ملليلتر) يضاف ٨٥,٨٤ ملليلتر (١٧١,٦٨ مللي جزيء جرامي) ethylamine و ٧٢,٨ ملليلتر 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide (١١٤,٤٥ مللي جزيء جرامي، ٢ جزيئي جرامي في THF) ويقلب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة لإعطاء ١٦ جم (٩٦,٧٪) من مركب العنوان بعد التفاعل والتنقية.
- ٥ تركيبات دوائية من مركبات الاختراع
- يتعلق أيضا هذا الاختراع بتركيبات دوائية تحتوي على مركب واحد أو أكثر للاختراع الحالي. يمكن أن تستخدم هذه التركيبات لتحقيق التأثير الفارماكولوجي المرغوب بواسطة التعاطي إلى مريض في حاجة لذلك. يكون المريض، من أجل الغرض لهذا الاختراع، هو كائن ثديي، يتضمن آدمي، في حاجة لمعالجة من مرض أو حالة معينة. لهذا، يتضمن الاختراع الحالي تركيبات دوائية التي تشتمل على مادة حاملة مقبولة دوائيا وكمية فعالة دوائيا من مركب، أو ملح منه، للاختراع الحالي. يفضل أن تكون المادة الحاملة المقبولة دوائيا مادة حاملة التي تكون غير ضارة وغير سامة نسبيا للمريض عند تركيزات منسجمة مع نشاط فعال للمقوم النشاط لكي لا تبطل أي تأثيرات جانبية يمكن نسبتها إلى المادة الحاملة التأثيرات المفيدة للمقوم النشاط. يفضل أن تكون كمية فعالة دوائيا لمركب هذه الكمية التي تنتج نتيجة أو تمارس تأثيرا على حالة المريض المعالج. يمكن أن تعطى تركيبات الاختراع الحالي مع مواد حاملة مقبولة دوائيا معروفة جيدا في الفن باستخدام أي أشكال وحدة جرعة تقليدية فعالة، تتضمن مركب وسيط، مستحضرات إطلاق لحظي، بطيء وموقوت، عن طريق الفم، عن غير الطريق المعوي، موضعيا، عن طريق الأنف، عن طريق العين، بصريا، تحت اللسان، عن طريق المستقيم، عن طريق المهبل، إلخ.
- ١٠ من أجل تعاطي عن طريق الفم، يمكن أن تحضر المركبات في مستحضرات صلبة أو سائلة مثل كبسولات، حبات، أقراص، أقراص للسعال، أقراص معينة الشكل، مواد منصهرة، مساحيق، محاليل، معلقات، أو مستحلبات، ويجوز أن تحضر وفقا لطرق معروفة في الفن من أجل تصنيع تركيبات دوائية. يمكن أن تكون أشكال وحدة الجرعة الصلبة كبسولة التي يمكن أن تكون من نوع gelatin مغلف - صلب أو - لين مألوف يحتوي، مثلا، منشطات سطحية، مواد مزلفة، ومواد حاشية خاملة مثل sucrose، lactose، calcium phosphate، و corn starch.
- ١٥
- ٢٠
- ٢٥

- في تجسيد آخر، يجوز تقريص المركبات لهذا الاختراع مع قواعد قرص تقليدية مثل sucrose، lactose، و corn starch في توليفة مع مواد رابطة مثل صمغ عربي، corn starch أو gelatin، عوامل تفكيك (disintegrating agents) معدة لتساعد تحطيم وانهال القرص بعد التعاطي مثل corn starch، alginic acid، potato starch، و صمغ guar، صمغ الكثيراء (gum tragacanth)، صمغ عربي (acacia)، مواد مزلفة معدة لتحسين التدفق لتحبيب القرص ولمنع التصاق مادة القرص مع أسطح قوالب ذكر وأنثى لتشكيل القرص، مثلا talc، stearic acid، أو calcium، magnesium، أو zinc stearate، صبغات، عوامل تلوين، وعوامل تنكيه مثل النعنع البستاني، زيت الغلظيرة المسطحة، نكهة ثمر الكرز، معدة لتعزيز الخصائص الجمالية للأقراص وجعلهم أكثر قبول للمريض. تتضمن مواد مسوغة مناسبة للاستخدام في أشكال جرعة سائلة dicalcium phosphate و مواد مخففة مثل ماء وكحوليات، مثلا، ethanol، benzyl alcohol و polyethylene alcohols سواء مع أو بدون إضافة منشط سطحي، عامل تعليق أو عامل استحلاب مقبول دوائيا. يجوز أن توجد مواد أخرى متعددة كطبقات تغليف أو لتعديل الشكل الفيزيائي أيضا لوحدة الجرعة. على سبيل المثال يجوز تغليف الأقراص، الحبات أو الكبسولات بواسطة shellac، السكر أو كلاهما.
- ١٥ الحبيبات والمساحيق القابلة للتشتيت مناسبة من أجل تحضير معلق مائي. فإنها توفر المقوم النشط في مزيج مع عامل تشتيت أو تبليل (dispersing or wetting agent)، عامل تعليق (suspending agent) ومادة حافظة واحدة أو أكثر. تتمثل عوامل التشتيت أو التبليل المناسبة وعوامل التعليق بواسطة هذه العوامل المذكورة بالفعل أعلاه. يجوز أيضا أن توجد مادة مسوغة إضافية، مثلا هذه العوامل للتخلية، التنكيه والتلوين الموصوفة أعلاه.
- ٢٠ يجوز أيضا أن تكون التركيبات الدوائية لهذا الاختراع في شكل مستحلبات زيت في ماء. قد يكون الطور الزيتي زيت نباتي مثل paraffin سائل أو خليط من زيوت نباتية. يجوز أن تكون عوامل استحلاب مناسبة (١) أصماغ ناشئة طبيعيا مثل صمغ عربي و صمغ الكثيراء، (٢) phosphatides ناشئة طبيعيا مثل فول الصويا و lecithin، (٣) esters أو esters جزئية مشتقة من fatty acid و hexitol anhydrides، مثلا، sorbitan monooleate، (٤) منتجات تكثيف من esters الجزيئية المذكورة مع ethylene oxide، مثلا، polyoxyethylene sorbitan monooleate. قد تحتوي أيضا المستحلبات على عوامل تخلية وتنكيه.

- يجوز تحضير معلقات زيتية بواسطة تعليق المقوم النشط في زيت نباتي مثل، مثلاً، زيت الفزدق، زيت الزيتون، زيت السمسم أو زيت جوز الهند، أو في زيت معدني مثل paraffin سائل. قد تحتوي المعلقات الزيتية على عامل تغليظ مثل، مثلاً، شمع العسل، paraffin صلب، أو كحول cetyl. قد تحتوي أيضاً المعلقات مادة حافظة واحدة أو أكثر، مثلاً، ethyl أو n-propyl p-hydroxybenzoate؛ عامل تلوين واحد أو أكثر؛ عامل تنقيه واحد أو أكثر؛ وعامل تحلية واحد أو أكثر مثل sucrose أو saccharin.
- يجوز تحضير شراب أو elixirs مع عوامل تحلية مثل، مثلاً، glycerol، propylene sorbitol أو sucrose. قد تحتوي أيضاً هذه المستحضرات مادة مسكنة، ومادة حافظة، مثل methyl و propyl parabens وعوامل تنقيه وتلوين.
- ١٠ يجوز أيضاً أن تعطى المركبات من هذا الاختراع عن غير الطريق المعوي، يعني، تحت الجلد، داخل الوريد، داخل مقلة العين، داخل المفصل الزليلي، داخل العضل، أو داخل البريتون، كجرعات قابلة للحقن للمركب يفضل في مادة مخففة مقبولة فسيولوجياً مع مادة حاملة دوائية التي يمكن أن تكون سائل أو خليط من سوائل معقمة مثل ماء، محلول ملحي، dextrose مائي، ومحاليل سكر متعلقة به، كحول مثل ethanol، isopropanol، أو كحول glycols، hexadecyl مثل propylene glycol أو polyethylene glycol، glycerol ketals، ١٥ مثل 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol، ethers مثل poly(ethylene glycol) 400، زيت، fatty acid، fatty acid ester أو fatty acid glyceride أو acetylated fatty acid glyceride، مع أو بدون إضافة منشط سطحي مقبول دوائياً مثل صابون أو منظف، عامل تعليق مثل pectin، carbomers، methycellulose، hydroxypropylmethylcellulose، أو ٢٠ carboxymethylcellulose، أو عامل استحلاب ومواد مساعدة دوائية أخرى.
- إن الأمثلة التوضيحية للزيوت التي يمكن أن تستخدم في مستحضرات عن غير الطريق المعوي لهذا الاختراع هي هذه الزيوت من أصل بترولي، حيواني، نباتي، أو اصطناعي، مثلاً، زيت فول سوداني، زيت فول الصويا، زيت السمسم، زيت بذرة القطن، زيت ذرة، زيت الزيتون، زيت بترولي ومعدني. تتضمن fatty acid مناسبة oleic acid، stearic acid، isostearic acid و myristic acid. fatty acid esters مناسبة هي، مثلاً، ethyl oleate و isopropyl myristate. ٢٥ يتضمن صابون مناسب أملاح فلز قلوي fatty acid، ammonium، وأملاح triethanolamine، وتتضمن مواد منظفة cationic، مثلاً dimethyl dialkyl ammonium halides، alkyl

pyridinium halides، و alkylamine acetates؛ مواد منظفة أنيونية، مثلاً، aryl، alkyl، و ether، olefin، alkyl، olefin sulfonates، و monoglyceride sulfates، و sulfosuccinates؛ مواد منظفة غير أيونية، مثلاً، fatty amine oxides، fatty acid alkanolamides، و polymers، و تساهمية مثل poly(oxyethylene-oxypropylene)s أو ethylene oxide أو propylene oxide؛ و مواد منظفة أمفوتيرية (amphoteric)، مثلاً، alkyl-beta-aminopropionates، وأملاح ٥ 2-alkylimidazoline quarternary ammonium، بالإضافة إلى خلطات.

تحتوي نموذجيا التركيبات عن غير الطريق المعوي لهذا الاختراع من حوالي ٠,٥٪ إلى حوالي ٢٥٪ من الوزن للمقوم النشط في محلول. يجوز أيضا استخدام مواد حافظة ومحاليل لضبط الأس الهيدروجيني على نحو مفيد. لكي يخفض أو يزال التهيج عند موضع الحقن، قد تحتوي هذه التركيبات منشط سطحي غير أيوني له توازن محب للماء - محب للدهن (HLB) ١٠ يفضل من حوالي ١٢ إلى حوالي ١٧. يفضل أن تتراوح نوعية المنشط السطحي في هذا المستحضر من حوالي ٥٪ إلى حوالي ١٥٪ من الوزن. يمكن أن يكون المنشط السطحي مكون فردي له توازن HLB أعلاه أو يمكن أن يكون خليط من مكونين أو أكثر له توازن HLB المرغوب.

١٥ إن أمثلة توضيحية لمنشطات سطحية مستخدمة في مستحضرات عن غير الطريق المعوي هي الصنف من polyethylene sorbitan fatty acid esters، مثلاً sorbitan monooleate و مواد مجمعة عالية الوزن الجزيئي من ethylene oxide مع قاعدة كارهة للماء، مشكلة بواسطة التكتيف من propylene oxide مع propylene glycol.

٢٠ يجوز أن تكون التركيبات الدوائية في شكل معلقات مائية قابلة للحقن معقمة. يجوز تحضير هذه المعلقات وفقا لطرق معروفة باستخدام عوامل تشتيت أو تبليل مناسبة وعوامل تعليق، مثلاً، methylcellulose، sodium carboxymethylcellulose، polyvinylpyrrolidone، sodium alginate، hydroxypropylmethyl-cellulose، صمغ الكثيراء و صمغ عربي، عوامل تشتيت أو تبليل التي يجوز أن تكون phosphatide ناشئة طبيعيا مثل lecithin، منتج تكتيف من أجل alkylene oxide مع fatty acid، مثلاً، ٢٥ polyoxyethylene stearate، منتج تكتيف من أجل ethylene oxide مع كحول aliphatic طويل السلسلة، مثلاً، heptadeca-ethyleneoxycetanol، منتج تكتيف من أجل ethylene oxide مع مشتق ester جزئي من fatty acid و hexitol مثل polyoxyethylene sorbitol

- monooleate، أو منتج تكثيف من أجل ethylene oxide مع مشتق ester جزئي من fatty acid و hexitol anhydride مثل polyoxyethylene sorbitan monooleate.
- يجوز أيضا أن يكون المستحضر القابل للحقن المعقم محلول أو معلق قابل للحقن معقم في مذيب أو مادة مخففة مقبولة عن غير الطريق المعوي غير سمية. إن مواد مخففة ومذيبات التي يجوز استعمالها هي، مثلا، ماء، محلول Ringer، محاليل sodium chloride متساوية التوتر ومحاليل glucose متساوية التوتر. إضافة لذلك، تستعمل تقليديا زيوت نباتية ثابتة معقمة كمذيبات أو أوساط تعليق. من أجل هذا الغرض، يجوز استعمال أي زيت نباتي ثابت، غير حريف يتضمن mono- أو diglycerides اصطناعية. إضافة لذلك، يمكن استخدام fatty acids مثل oleic acid في التحضير لمحاليل قابلة للحقن.
- ١٠ يجوز أيضا أن تعطى تركيبة للاختراع في شكل تحميلات من أجل تعاطي عن طريق المستقيم للعقار. يمكن تحضير هذه التركيبات بواسطة خلط العقار مع مادة مسوغة غير مهيجة مناسبة التي تكون صلبة عند درجة الحرارة العادية لكن سائلة عند درجة حرارة المستقيم ولهذا تتصهر في المستقيم لتحرير العقار. هذه المواد هي، مثلا، زبدة كاكاو و polyethylene glycol.
- ١٥ تستعمل مستحضرات أخرى مستعملة في طرق الاختراع الحالي أدوات توصيل عبر الجلد ("لصقات patches"). يجوز استخدام بعض لصقات عبر الجلد لتوفير إشراب مستمر أو غير مستمر لمركبات الاختراع الحالي في كميات متحكم فيها. بناء واستخدام لصقات عبر الجلد من أجل توصيل العوامل الدوائية معروف جيدا في الفن (انظر، مثلا، براءة الاختراع الأمريكية رقم: ٥٠٢٣٢٥٢، الصادرة في ١١ يونيو ١٩٩١، المتحدة هنا بالإشارة كمرجع)،
- ٢٠ يجوز أن تبنى هذه اللصقات من أجل توصيل مستمر، نابض أو عند الطلب لعوامل دوائية. تتضمن مستحضرات إطلاق متحكم فيه من أجل التعاطي عن غير الطريق المعوي مستحضرات جسدية دهنية، كرات مجهرية polymeric (polymeric microsphere) وهلام polymeric التي هي معروفة في الفن.
- من المرغوب فيه أو الضروري أن تدخل التركيبة الدوائية للمريض عبر أداة توصيل ميكانيكية. بناء واستخدام أدوات التوصيل الميكانيكية من أجل توصيل العوامل الدوائية معروف جيدا في الفن. تستلزم عادة تقنيات مباشرة من أجل، مثلا، إعطاء عقار مباشرة إلى الدماغ وضع قنطرة توصيل عقار في الجهاز البطني للمريض ليتجاهل الحائل الدموي الدماغي.
- ٢٥

يوصف أحد أنظمة التوصيل القابلة للفرز، المستخدمة من أجل نقل العوامل إلى مناطق تشريحية محددة للجسم، في براءة الاختراع الأمريكية رقم: ٥٠١١٤٧٢، الصادرة في ٣٠ أبريل ١٩٩١.

- ٥ يمكن أيضا احتواء تركيبات الاختراع مقومات تركيب مقبولة دوائيا تقليدية أخرى، يشار إليها عموما كمادة حاملة أو مادة مخففة، عند الضرورة أو الرغبة. يمكن استخدام إجراءات تقليدية من أجل تحضير هذه التركيبات في أشكال جرعة ملائمة. تتضمن هذه المقومات والإجراءات هذه الموصوفة في المراجع التالية، أي من تلك المراجع يندمج هنا كمرجع:
- 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 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.
- ١٥ تتضمن مقومات دوائية مستخدمة عموما التي يمكن استخدامها إذا كان ملائما لتحضير التركيبة في ما يتعلق بطريق تعاطيها المرتقب:
- عوامل تحميض (acidifying agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على acetic acid، nitric acid، hydrochloric acid، fumaric acid، citric acid)؛
- عوامل قلوية (alkalinizing agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على ammonium carbonate، ammonia، monoethanolamine، diethanolamine، sodium hydroxide، sodium carbonate، sodium borate، potassium hydroxide، triethanolamine، trolamine)؛
- ٢٠ محلول
- مواد امتزاز (adsorbents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على مسحوق cellulose، وفحم نباتي منشط)؛
- ٢٥ مواد دافعة هوائية (aerosol propellants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على carbon dioxide، CCl₂F₂، F₂ClC-CClF₂ و CCIF₃)

- عوامل إحلال هواء (air displacement agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على
 ؛(argon و nitrogen
- مواد حافظة مضادة للفطريات (antifungal preservatives) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر
 على ؛(sodium benzoate ٥
 ،propylparaben ،methylparaben ،ethylparaben ،butylparaben ،benzoic acid
- مواد حافظة مضادة للميكروبات (antimicrobial preservatives) (تتضمن أمثلة لكن لا
 تقتصر على ؛(thimerosal و phenylmercuric nitrate
 ،benzyl alcohol ،benzethonium chloride ،benzalkonium chloride
 ،phenylethyl alcohol ،phenol ،chlorobutanol ،cetylpyridinium chloride
- مضادات التأكسد (antioxidants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على ؛(ascorbic acid ١٠
 ،butylated hydroxytoluene ،butylated hydroxyanisole ،ascorbyl palmitate
 ،sodium ascorbate ،propyl gallate ،monothioglycerol ،hypophosphorus acid
 ؛(sodium metabisulfite ،sodium formaldehyde sulfoxylate ،sodium bisulfite
- مواد رابطة (binding materials) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على Polymers كتلة،
 ومطاط طبيعي وصناعي، ١٥
 polysiloxanes ،silicones ،polyurethanes ،polyacrylates ،styrene-butadiene polymers و
 (styrene-butadiene تساهمية)
- عوامل تثبيت الأس الهيدروجيني (buffering agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على
 sodium citrate ،sodium acetate ،dipotassium phosphate ،potassium metaphosphate
 لامائي و (sodium citrate dehydrate
- عوامل حاملة (carrying agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على شراب صمغ عربي، ٢٠
 شراب أروماتي، إكسير أروماتي (aromatic elixir)، شراب كرز، شراب كاكاو، شراب برتقال،
 زيت ذرة، زيت معدني، زيت فول سوداني، زيت سمسم، محلول حقن sodium chloride كابح
 للبكتريا وماء كابح للبكتريا من أجل الحقن)
- عوامل كلابية (chelating agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على edetate
 (edetetic acid و ،disodium ٢٥

- مواد ملونة (colorants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على FD&C Red No. 3، FD&C Red No. 20، FD&C Yellow No. 6، FD&C Blue No. 2، D&C Green No. 5، D&C Orange No. 5، D&C Red No. 8، كراميل و ferric oxide red)؛
- عوامل ترويق (clarifying agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على bentonite)؛
- عوامل استحلاب (emulsifying agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على صمغ عربي، sorbitan monooleate، lecithin، glyceryl monostearate، cetyl alcohol، cetomacrogol، polyoxyethylene 50 monostearate)؛
- عوامل كبسلة (encapsulating agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على gelatin و cellulose acetate phthalate)؛
- مواد منكهة (flavorants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على زيت الينسون، زيت القرفة، الكاكاو، menthol، زيت البرتقال، زيت النعنع البستاني، و vanillin)؛
- مواد مثبتة للرطوبة (humectants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على glycerol، sorbitol و propylene glycol)؛
- عوامل فصل بالترسيب التفاضلي (levigating agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على زيت معدني و glycerin)؛
- زيوت (oils) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على زيت الفزديق، زيت معدني، زيت الزيتون، زيت الفول السوداني، زيت السمسم وزيت نباتي)؛
- قواعد مرهم (ointment bases) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على lanolin، مرهم محب للماء، مرهم polyethylene glycol، هلام البترول، هلام بترول محب للماء، مرهم أبيض، مرهم أصفر، ومرهم ماء ورد)؛
- مواد معززة للاختراق (penetration enhancers) (توصيل عبر الجلد (transdermal delivery)) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على كحوليات monohydroxy أو polyhydroxy كحوليات mono- أو polyvalent؛ كحوليات دهنية مشبعة أو غير مشبعة؛ esters دهنية مشبعة أو غير مشبعة، dicarboxylic acids مشبعة أو غير مشبعة، زيوت عطرية، مشتقات cephalin، phosphatidyl، terpenes، amides، ethers، ketones و ureas)؛
- مواد ملدنة (plasticizers) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على diethyl phthalate و glycerol)؛

- مذيبات (solvents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على ethanol، زيت ذرة، زيت بذرة القطن، isopropanol، glycerol، زيت معدني، oleic acid، زيت فول سوداني، ماء منقى، ماء من أجل الحقن، ماء معقم من أجل الحقن وماء معقم من أجل الإرواء)؛
- عوامل تيبس (stiffening agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على كحول cetyl، شمع cetyl esters، شمع مجهري البلورات، paraffin، كحول stearyl، شمع أبيض، وشمع أصفر)؛
- قواعد تحميلية (suppository bases) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على زبدة كاكاو و polyethylene glycols (خلطات))؛
- منشطات سطحية (surfactants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على benzalkonium chloride، sodium lauryl sulfate، polysorbate 80، oxtoxynol 9، nonoxynol 10، و sorbitan mono-palmitate)؛
- عوامل تعليق (suspending agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على agar، hydroxyethyl cellulose، carboxymethylcellulose sodium، carbomers، bentonite، methylcellulose، kaolin، hydroxypropyl methylcellulose، hydroxypropyl cellulose، والكثيراء و veegum)؛
- عوامل تحلية (sweetening agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على aspartame، sorbitol، saccharin sodium، propylene glycol، mannitol، glycerol، dextrose، و sucrose)؛
- مواد مضادة لسرعة التصاق قرص (tablet anti-adherents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على talc و magnesium stearate)؛
- مواد رابطة للقرص (tablet binders) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على صمغ عربي، ethylcellulose، carboxymethylcellulose sodium، alginic acid، glucose، gelatin، polyvinyl pyrrolidone، methylcellulose، غير متقاطع الرابطة، ونشا سابق التهلم)؛
- مواد مخففة لقرص وكبسولة (tablet and capsule diluents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على calcium phosphate ثنائي القاعدة، kaolin، lactose، mannitol، cellulose متبلور دقيق، مسحوق cellulose، calcium carbonate مترسبة، sodium، و sorbitol، phosphate ونشا)؛

- عوامل تغليف قرص (tablet coating agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على
glucose سائل، hydroxyethyl cellulose، hydroxypropyl cellulose، hydroxypropyl
cellulose acetate phthalate، ethylcellulose، methylcellulose، methylcellulose
و shellac)؛
- ٥ مواد مسوغة بالانضغاط المباشر للقرص (tablet direct compression excipients)
(تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على calcium phosphate ثنائي قاعدي)؛
- مواد مفككة للقرص (tablet disintegrants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على alginic
acid، cellulose، carboxymethylcellulose calcium، cellulose متبلور دقيق، polacrillin potassium،
polyvinylpyrrolidone مقاطع الرابطة، sodium alginate، glycollate نشا sodium ونشا)؛
- ١٠ مواد لسهولة بلع القرص (tablet glidants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على silica
غروانية، نشا ذرة، و talc)؛
- مواد مزقة للقرص (tablet lubricants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على calcium
stearate، magnesium stearate، زيت معدني، stearic acid و zinc stearate)؛
- مواد معتمة للقرص / الكبسولة (tablet/capsule opaquants) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر
على titanium dioxide)؛
- ١٥ عوامل صقل القرص (tablet polishing agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على شمع
كروميا وشمع أبيض)؛
- عوامل تغليظ (thickening agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على شمع العسل،
كحول cetyl و paraffin)؛
- ٢٠ عوامل تساوي التواتر (tonicity agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على dextrose
و sodium chloride)؛
- عوامل لزيادة اللزوجة (viscosity increasing agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على
alginic acid، bentonite، carbomers، carboxymethylcellulose sodium،
methylcellulose، polyvinyl pyrrolidone، sodium alginate و tragacanth)؛
- ٢٥ عوامل تبليل (wetting agents) (تتضمن أمثلة لكن لا تقتصر على heptadecaethylene
polyoxyethylene sorbitol monooleate، sorbitol monooleate، lecithins، oxycetanol
و polyoxyethylene stearate).

يمكن أن توضح تركيبات دوائية للاختراع الحالي كما يلي:

- محلول لمركب ٤ معقم: يمكن أن يصنع محلول للمركب المرغوب ٥ مجم/ مليلتر من هذا الاختراع باستخدام ماء معقم، قابل للحقن، ويضبط الأس الهيدروجيني عند الضرورة. يخفف المحلول من أجل التعاطي إلى ١-٢ مجم/ مليلتر بواسطة dextrose ٥٪ معقم ويعطي كشراب لمركب ٤ خلال حوالي ٦٠ دقيقة.
- ٥ مسحوق مجفف من أجل تعاطي مركب ٤: يمكن أن يحضر مستحضر معقم بواسطة (١) ١٠٠-١٠٠٠ مجم للمركب المرغوب من هذا الاختراع كمسحوق مجفف، (٢) ٣٢-٣٢٧ مجم/ مليلتر sodium citrate، و(٣) ٣٠٠-٣٠٠٠ مجم Dextran 40. يعاد تكوين المستحضر بواسطة محلول ملحي معقم، قابل للحقن أو dextrose ٥٪ إلى تركيز من ١٠ إلى ٢٠ مجم/ مليلتر، الذي يخفف علاوة على ذلك بواسطة محلول ملحي أو dextrose ٥٪ إلى ٠,٢-٠,٤ مجم/ مليلتر، ويعطي سواء على مرة واحدة لمركب ٤ أو بواسطة شرب مركب ٤ خلال ١٥-٦٠ دقيقة.
- ١٠ معلق داخل العضل: يمكن تحضير المعلق أو المحلول التالي، من أجل الحقن داخل العضل: ٥٠ مجم/ مليلتر للمركب غير القابل للذوبان في الماء، المرغوب من هذا الاختراع
- | | | |
|----|---------------|-------------------------------|
| ١٥ | ٥ مجم/ مليلتر | sodium carboxymethylcellulose |
| | ٤ مجم/ مليلتر | TWEEN 80 |
| | ٩ مجم/ مليلتر | sodium chloride |
| | ٩ مجم/ مليلتر | كحول benzyl |
- كبسولات غلاف صلب: يحضر عدد كبير من وحدة كبسولات بواسطة ملء كبسولات gelatin صلب من قطعتين أي منها بواسطة ١٠٠ مجم مقوم فعال مسحوق، ١٥٠ مجم lactose، ٥٠ مجم cellulose و ٦ مجم magnesium stearate.
- ٢٠ كبسولات gelatin لين: يحضر خليط من مقوم فعال في زيت سهل الهضم مثل زيت فول الصويا، زيت بذرة القطن أو زيت الزيتون ويحقن بواسطة مضخة إزاحة موجبة في gelatin منصهر ليشكل كبسولات gelatin لين تحتوي ١٠٠ مجم للمقوم النشط. تغسل الكبسولات وتجفف. يمكن إذابة المقوم النشط في خليط من polyethylene glycol، glycerin و sorbitol
- ٢٥ لتحضير خليط دواء قابل للامتزاج بالماء.

- أقراص: يحضر عدد كبير من أقراص بواسطة إجراءات تقليدية بحيث تكون وحدة الجرعة ١٠٠ مجم من مقوم فعال، ٠,٢ مجم من silicon dioxide غرواني، ٥ مجم magnesium stearate، ٢٧٥ مجم cellulose مجهري دقيق، ١١ مجم نشأ، و ٩٨,٨ مجم lactose. يجوز أن تستعمل طبقات تغليف مائية وغير مائية ملائمة لزيادة لذة المذاق، تحسين الأنفاقة (elegance) واستقرار أو تأخير الامتصاص. ٥
- أقراص/ كبسولات إطلاق فوري: هذه هي أشكال جرعة عن طريق الفم صلبة مصنوعة بواسطة عمليات جديدة وتقليدية. تؤخذ هذه الوحدات عن طريق الفم بدون ماء من أجل انحلال فوري وتوصيل التشريب بالدواء. يخلط المقوم النشط في سائل يحتوي مقوم مثل سكر، gelatin، بكتين، ومواد محلية. تتصلب هذه السوائل إلى أقراص أو كبسولات صلبة بواسطة تقنيات التجفيف بالتجمد واستخلاص حالة صلبة. يجوز أن تضغط مركبات العقار مع polymers وسكرات لزجة مرنة (viscoelastic) وحرارية مرنة (thermoelastic) أو مكونات فوارة لنتج مواد تكوين مسامية من أجل إطلاق فوري، دون الحاجة للماء. علاجات اتحاد
- يمكن إعطاء مركبات هذا الاختراع كعامل دوائي منفرد أو في اتحاد مع واحد أو أكثر من عوامل دوائية أخرى حيث لا يسبب الاتحاد تأثيرات جانبية غير مقبولة. يتعلق الاختراع الحالي أيضا بهذه الاتحادات، على سبيل المثال، يمكن أن تتحد مركبات هذا الاختراع مع عوامل معروفة مضادة للانقسام المفرط أو عوامل لها دواعي استعمال أخرى، وما شابه، بالإضافة إلى مع خلطات واتحادات من ذلك. تتضمن عوامل دواعي استعمال أخرى، بدون تحديد، عوامل مضادة للتكوين الوعائي، مثبطات الانقسام الفتيلي، عوامل alkylating، مضادات مواد الأيض، مضادات حيوية مقحمة-DNA، مثبطات عامل نمو، مثبطات دورة خلية، مثبطات enzyme، ٢٠ مثبطات topoisomerase، مواد تعديل استجابة حيوية، أو مضادات للهرمونات.
- يمكن أن يكون العامل الدوائي الإضافي هو:
- aldesleukin, alendronic acid, alfaferone, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamine, aminoglutethimide, amifostine, amrubicin, amsacrine, anastrozole, anzmet, aranesp, arglabin, arsenic trioxide, aromasin, 5-azacytidine, azathioprine, ٢٥ BCG or tice BCG, bestatin, betamethasone acetate, betamethasone sodium phosphate, bexarotene, bleomycin sulfate, broxuridine, bortezomib, busulfan,

calcitonin, campath, capecitabine, carboplatin, casodex, cefesone, celmoleukin,
 cerubidine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, cladribine, clodronic acid,
 cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, DaunoXome, decadron,
 decadron phosphate, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin,
 dexrazoxane, diethylstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, ၀
 dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicin, epoetin alfa,
 epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustine phosphate sodium,
 ethinyl estradiol, ethylol, etidronic acid, etopophos, etoposide, fadrozole, farston,
 filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridine, fluconazole, fludarabine, 5-
 fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluorouracil (5-FU), fluoxymesterone, ၁၀
 flutamide, formestane, fosteabine, fotemustine, fulvestrant, gammagard,
 gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin,
 hycamtin, hydrocortone, erythro-hydroxynonyladenine, hydroxyurea, ibritumomab
 tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alfa-
 2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, ၁၀
 interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lentinan
 sulfate, letrozole, leucovorin, leuprolide, leuprolide acetate, levamisole, levofolinic
 acid calcium salt, levothroid, levoxyl, lomustine, lonidamine, marinol,
 mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate,
 melphalan, menest, 6-mercaptopurine, Mesna, methotrexate, metvix, miltefosine, ၂၀
 minocycline, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, Modrenal, Myocet, nedaplatin,
 neulasta, neumega, neupogen, nilutamide, nolvadex, NSC-631570, OCT-43,
 octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel, pediaped,
 pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubicin,
 plicamycin, porfimer sodium, prednimustine, prednisolone, prednisone, premarin, ၂၀
 procarbazine, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, rhenium-186 etidronate,
 rituximab, roferon-A, romurtide, salagen, sandostatin, sargramostim, semustine,

sizofiran, sobuzoxane, solu-medrol, sparfosic acid, stem-cell therapy, streptozocin, strontium-89 chloride, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxotere, teceleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, tiludronic acid, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimethylmelamine, trimetrexate, triptorelin acetate, triptorelin pamoate, UFT, uridine, valrubicin, vesnarinone, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, virulizin, zinocard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifene, actimmune, affinitak, aminopterin, arzoxifene, asoprisnil, atamestane, atrasentan, sorafenib, avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproterone acetate, decitabine, DN-101, doxorubicin-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarin, eflornithine, exatecan, fenretinide, histamine dihydrochloride, histrelin hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, ibandronic acid, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilone, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotide, lasofoxifene, libra, lonafarnib, miproxifene, minodronate, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamate, pamidronate disodium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifene, ranpirnase, 13-cis -retinoic acid, satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thymosin alpha 1, tiazofurine, tipifarnib, tirapazamine, TLK-286, toremifene, TransMID-107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, verteporfin, vinflunine, Z-100, zoledronic acid
أو اتحادات (combinations) منها.

إن العوامل الاختيارية المضادة لفرط الانقسام التي يمكن إضافتها إلى التركيبة تتضمن، لكنها ليست مقيدة بالمركبات المدرجة في أنظمة عقار علاج كيميائي للسرطان في الطبعة ١١ من (Merck Index, (1996))، المندمج هنا كمرجع، مثل:

asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin,

doxorubicin (adriamycin), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, vindesine. ٥

إن العوامل الأخرى المضادة لفرط الانقسام المناسبة لاستخدامها في تركيبية الاختراع تتضمن، لكنها ليست مقيدة بتلك المركبات المتعارف على استخدامها في علاج أمراض نشوء ورم في:

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff *et al.*, publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), ١٠

المندمج هنا كمرجع، مثل:

aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine cladribine, busulfan, diethylstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyl adenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine mono-phosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone ١٥

caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, vinorelbine.

٢٠ إن العوامل الأخرى المضادة لفرط الانقسام المناسبة لاستخدامها في تركيبية الاختراع تتضمن، لكنها ليست مقيدة بعوامل أخرى مضادة للسرطان مثل pothilone ومشتقاته، irinotecan و raloxifen و topotecan.

٢٥ قد يتم أيضا إعطاء مركبات الاختراع في اتحاد مع مواد علاجية بروتين. إن تلك المواد العلاجية البروتينية المناسبة لعلاج السرطان أو اضطرابات التكوين الوعائي الأخرى واستخدامها في تركيبات الاختراع تتضمن، بدون تقييد، أجسام مضادة أحادية النسخ التي لها خواص تعضيد فائقة interferon (مثلا، .alpha. interferon، .beta.، أو .gamma.)، Tuebingen، لقاح بروتين TRP-1، Colostrinin، جسم مضاد ضد FAP، YH-16،

- rituximab ، denileukin diftitox ، trastuzumab ، cetuximab ، infliximab ، gemtuzumab ، oprelvekin ، mecasermin rinfabate ، mecasermin ، bevacizumab ، thymosin alpha 1 ، ABT-828 ، MFE-CP1 + ZD-2767-P ، rhMBL ، natalizumab ، B43-genistein ، AS-1402 ، rinfabate ، MT-103 ، SGN-35 ، ErbB2-معين ، CT-322 ، IMC-1C11 ، NY-ESO-1 ، لقاح AC-9301 ، L-19 ، ٥ مناعية إشعاعية تعتمد على لقاح MDX-1307 ، aviscumine ، MORAb-009 ، r(m)CRP ، rhCC10 ، APC- ، Her-2 ، لقاح PRO-1762 ، volociximab ، Endostatin ، IGN-311 ، rhH1.3 ، NGR-hTNF ، 8024 ، L19-IL-2 ، التحام protein ، EMD-273063 ، pertuzumab ، SGN-40 ، lexatumumab ، labetuzumab ، CAT-3888 ، tigapotide ، MDX-214 ، CNTO-328 ، PRX-321 ، HyperAcute ، لقاح EM-1421 ، ١٠ lintuzumab مرتبط مع جسيم alpha يشع نظير إشعاعي ، Javelin - سرطان البروستاتا - Javelin ، HPV-16-E7 ، galiximab ، tucotuzumab celmoleukin ، WT1 ، CYT-004-MelQbG10 ، EGF ، لقاح NY-ESO-1 ، لقاح ١٥ Javelin - melanoma ، cintredekin besudotox ، zalutumumab ، ofatumumab ، oregovomab ، peptide 131I- ، efungumab ، CTP-37 ، لقاح ، denosumab ، aflibercept ، Albuferon ، G250 ، chTNT-1/B . إن أجسام مضادة أحادية النسخ مفيدة كعلاج protein ، تتضمن ، لكن بدون تحديد ، gentuzumab ، daclizumab ، edrecolomab ، abciximab ، muromonab-CD3 ، alemtuzumab ، adalimumab ، efalizumab ، bevicizumab ، cetuximab ، ibritumomab ، trastuzumab ، daclizumab ، rituximab ، muromomab-CD3 ، omalizumab ، basiliximab ، palivizumab ، و infliximab .
- ٢٠ قد تتحد أيضا مركبات الاختراع مع عوامل علاجية بيولوجية، مثل الأجسام المضادة (مثلا herceptin ، erbitux ، rituxan ، avastin) أو proteins مخلقة.
- قد تكون مركبات الاختراع متحدة أيضا مع عوامل مضادة لتكوين أوعية دموية، مثلا مع sunitinib أو sorafenib ، recentin ، DAST ، axitinib ، avastin . من المحتمل أيضا استعمال اتحادات مع مثبطات أجسام protein (proteasomes) أو مثبطات mTOR ، أو مضادات هرمون أو مثبطات enzyme أيضية steroidal .
- ٢٥ بصفة عامة، فإن استخدام عوامل سامة للخلايا و/أو موقفة لنمو الخلايا في اتحاد مع مركب أو تركيبة من الاختراع الحالي يؤدي إلى:

- (١) إنتاج فعالية أفضل في تقليل نمو ورم أو حتى إزالة الورم مقارنة بإعطاء أي عامل بمفرده؛
- (٢) توفير إعطاء كميات أقل من العوامل الكيميائية العلاجية المعطاة؛
- (٣) توفير معالجة كيميائية علاجية يتحملها المريض جيدا ولها مضاعفات فارماكولوجية ضارة أقل من تلك الملحوظة مع علاجات كيميائية بعامل وحيد وعلاجات اتحاد أخرى خاصة،
- (٤) توفير علاج لنطاق أكبر من أنواع سرطان مختلفة في الثدييات، بصفة خاصة الأدميين،
- (٥) توفير معدل استجابة أكبر بين المرضى المعالجين.
- (٦) توفير فترة بقاء على قيد الحياة أطول بين المرضى المعالجين مقارنة مع معالجات كيميائية علاجية قياسية،
- (٧) توفير فترة أطول لكي يتطور الورم، و/أو
- (٨) إنتاج نتائج فعالية وإمكانية تحمل على الأقل جيدة مثل تلك للعوامل المستخدمة وحدها، مقارنة بالحالات المعروفة التي تنتج منها اتحادات عامل سرطان أخرى تأثيرات مضادة.
- ١٥ طرق إكساب الخلايا حساسية للإشعاع
- في تجسيد مميز للاختراع الحالي، يمكن استخدام مركب من الاختراع الحالي لإكساب حساسية لخلية الإشعاع. بمعنى، معالجة الخلية مع مركب من الاختراع الحالي قبل معالجة بالأشعة للخلية تجعل الخلية حساسة أكثر لتلف DNA وموت خلية منها عند عدم معالجة الخلية بمركب من الاختراع. في جانب، تعالج الخلية مع مركب واحد على الأقل من الاختراع. لذلك، يوفر الاختراع الحالي أيضا طريقة لقتل خلية، حيث تعطي الخلية واحد أو أكثر من مركبات الاختراع في اتحاد مع علاج تقليدي بالأشعة.
- ٢٠ يوفر الاختراع الحالي أيضا طريقة لجعل خلية حساسة أكثر لموت خلية، حيث تعالج الخلية مع واحد أو أكثر من مركبات الاختراع قبل معالجة الخلية للتسبب في أو حث موت الخلية. في جانب، بعد معالجة الخلية مع واحد أو أكثر من مركبات الاختراع، تعالج الخلية مع مركب واحد على الأقل، أو طريقة واحدة على الأقل، أو اتحاد من ذلك، للتسبب في تلف DNA بغرض تثبيط وظيفة الخلية الطبيعية أو قتل الخلية.
- ٢٥

- في تجسيد، تقتل الخلية بمعالجة الخلية مع عامل تلف واحد على الأقل DNA. بمعنى أنه، بعد معالجة خلية مع واحد أو أكثر من مركبات الاختراع لإكساب الخلية حساسية لموت الخلية، فإن الخلايا تعالج مع عامل تلف واحد على الأقل DNA لقتل الخلية. إن العوامل المتلفة DNA المفيدة في الاختراع الحالي تتضمن، بدون تحديد، عوامل كيميائية علاجية (مثلا، cisplatinum)، أشعة مأينة (أشعة X، أشعة فوق بنفسجية)، عوامل مولدة للسرطان، وعوامل مولدة لطفرة.
- في تجسيد آخر، تقتل الخلية بمعالجة الخلية مع طريقة واحدة على الأقل للتسبب في أو حث تلف DNA. تتضمن تلك الطرق، بدون تحديد، تنشيط مسار إشارات خلية لتنتج تلف DNA عند تنشيط المسار، تثبيط مسار إشارات خلية ليسبب تلف DNA عند تثبيط المسار، وحث تغير كيميائي حيوي في خلية، حيث يسبب التغير تلف DNA. على سبيل المثال غير مقيد، يمكن تثبيط مسار إصلاح DNA في خلية، وبذلك يمنع إصلاح تلف DNA ويحدث تراكم غير طبيعي لتلف DNA في خلية.
- في جانب للاختراع، يعطى مركب من الاختراع لخلية مثل الأشعة أو محث آخر لتلف DNA في الخلية. في جانب آخر للاختراع، يعطى مركب من الاختراع لخلية بصورة ملازمة للأشعة أو حث آخر لتلف DNA في الخلية. في جانب آخر أيضا للاختراع، يعطى مركب من الاختراع لخلية في الحال بعد بداية الأشعة أو حث آخر لتلف DNA.
- في جانب آخر، تكون الخلية في المعمل. في تجسيد آخر، تكون الخلية في الجسم. كما هو مذكور أعلاه، وجد على نحو مثير للدهشة أن مركبات الاختراع الحالي تثبط Mps-1 بكفاءة ولهذا قد تستخدم لمعالجة أو الوقاية من أمراض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة أو أمراض يصاحبها نمو خلوي غير متحكم فيه، انقسام خلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة، بصفة خاصة نمو خلوي غير متحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة يسببها Mps-1، مثلا أورام دموية، أورام صلبة، و/أو الأمراض السرطانية منها، مثلا سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليفاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ، أورام الصدر متضمنة أورام الرئة في خلية غير صغيرة وفي خلية

صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام ثديية وأورام أخرى متعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، والسرقيات، و/أو الأمراض السرطانية منها.

لذلك بالتطابق مع جانب آخر، فإن الاختراع الحالي يغطي مركب من الصيغة العامة I، أو isomer فراغي (stereoisomer)، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، بالتحديد ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو خليط من ذلك، حسب الوصف والتحديد هنا، للاستخدام في معالجة أو الوقاية من الأمراض، كما ذكر هنا أعلاه.

٥ إن جانب محدد آخر للاختراع الحالي هو لذلك استخدام مركب من الصيغة العامة I، الموصوف أعلاه، أو isomer فراغي (stereoisomer)، tautomer، N-oxide، hydrate، مادة منحلة (solvate)، أو ملح (salt) من ذلك، بالتحديد ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو خليط من ذلك، للمعالجة أو الوقاية من الأمراض.

١٠ إن جانب محدد آخر للاختراع الحالي هو لذلك استخدام مركب من الصيغة العامة I، الموصوف أعلاه لتصنيع تركيبة دوائية للمعالجة أو الوقاية من الأمراض.

١٥ إن الأمراض المشار إليها في الفقرتين السابقتين هي أمراض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة أو أمراض يصاحبها نمو خلوي غير متحكم فيه، انقسام خلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة، بصفة خاصة نمو خلوي غير متحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، استجابات مناعية خلوية غير ملائمة، أو استجابات التهابية خلوية غير ملائمة يسببها Mps-1، مثلا أورام دموية، أورام صلبة، و/أو الأمراض السرطانية منها، مثلا سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليفاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ، أورام الصدر متضمنة أورام الرئة في خلية غير صغيرة وفي خلية صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام ثديية وأورام أخرى متعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، والسرقيات، و/أو الأمراض السرطانية منها.

٢٥

يفضل أن يشير مصطلح "غير ملائم (inappropriate)" في سياق الاختراع الحالي، بصفة خاصة في سياق "الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة"

(inappropriate cellular immune responses)، أو "الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة (inappropriate cellular inflammatory responses)"، حسب الاستخدام هنا إلى استجابة أقل من أو أكثر من الطبيعي والتي يصاحبها، يكون مسئولا عنها، أو يؤدي إلى نشوء الأمراض المذكورة.

٥ يفضل أن يكون الاستخدام هو معالجة أو الوقاية من الأمراض، حيث تكون الأمراض هي أورام دموية، أورام صلبة و/أو أمراض سرطانية منتشرة منها. طريقة لمعالجة اضطرابات انقسام مفرط

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لاستخدام مركبات الاختراع الحالي وتركيبات منها، لعلاج اضطرابات مفرطة الانقسام للتدييات. يمكن استخدام المركبات لتثبيط، إخماد، اختزال، تقليل، إلخ، انقسام خلوية و/أو تكاثر خلوية، و/أو تنتج موت مبرمج. تشمل هذه الطريقة إعطاء كائن ثديي بحاجة لذلك، متضمنا آدمي، كمية من مركب من هذا الاختراع، أو ملح، isomer، متعدد شكل، مادة أيض، hydrate، أو مادة منحلة أو ester منه مقبولين دوائيا؛ إلخ، مؤثرة لعلاج الاضطرابات. تتضمن اضطرابات بانقسام مفرط بدون تحديد، مثلا، صدفية، جذرات، وتنسجات مفرطة أخرى تصيب الجلد، التنسج المفرط الحميد للبروستاتا (BPH)، أورام صلبة، مثل سرطانات الثدي، المجرى التنفسي، المخ، الأعضاء التناسلية، القناة الهضمية، المجرى البولي، العين، الكبد، الجلد، الرأس والرقبة، الغدة الدرقية، الغدة الجار درقية، والأجزاء المنتشرة منها إلى أماكن بعيدة. تتضمن هذه الاضطرابات أيضا الأورام الليمفاوية، السرقومات، وسرطان الدم.

تتضمن أمثلة سرطان الثدي، لكن بدون تحديد، سرطان قنوي متوغل، سرطان فصبي متوغل، سرطان قنوي في مكانه، وسرطان فصبي في مكانه.

تتضمن أمثلة سرطانات المجرى التنفسي، بدون تحديد، سرطان رئي في خلية صغيرة وخلية غير صغيرة، بالإضافة إلى ورم غدي شعبي وورم أولي رئوي بلوري.

تتضمن أمثلة سرطانات المخ، بدون تحديد، ورم دقيقي في جذع المخ والهيبتالموس، ورم خلية نجمية مخيخي ومخي، ورم أولي في النخاع المستطيل، ورم في الأغشية المبطنة للبطينات المخية، بالإضافة إلى ورم في الطبقة الخارجية العصبية وفي الجسم الصنوبري.

- تتضمن أمثلة لأورام الأعضاء التناسلية الذكرية، لكن بدون تحديد سرطان البروستاتا والخصية. تتضمن أورام الأعضاء التناسلية الأنثوية، لكن بدون تحديد، سرطان بطانة الرحم، عنق الرحم، المبيض، المهبل، والفرج، بالإضافة إلى سرقوم الرحم.
- تتضمن أورام القناة الهضمية، بدون تحديد، سرطانات الشرج، القولون، القولون والمستقيم، المريء، المرارة، المعدة، البنكرياس، المستقيم، الأمعاء الدقيقة، والغدد اللعابية. تتضمن أورام
- ٥ المجرى البولي، بدون تحديد، سرطانات المثانة، القضيب، الكلى، حوض الكلى، الحالب، مجرى البول وسرطانات كلى حليمية آدمية.
- تتضمن سرطانات العين، بدون تحديد، ورم قتاميني داخل العين وورم شبكي أولي.
- تتضمن أمثلة لسرطانات الكبد، بدون تحديد، سرطان كبدي خلوي (سرطانات خلية كبد مع أو بدون شكل متباين ليفي طبقي)، سرطان الأوعية المرارية (سرطان القناة الصفراوية داخل
- ١٠ الكبد)، وسرطان مختلط كبدي خلوي وعائي مراري.
- تتضمن سرطانات الجلد، بدون تحديد، سرطان خلية محرشفة، سرقوم Kaposi، ورم قتاميني خبيث، سرطان جلد في خلية Merkel، وسرطان جلد غير ورم قتاميني.
- تتضمن سرطانات الرأس والرقبة، بدون تحديد، سرطان الحنجرة، سرطان تحت البلعوم، الأنف والبلعوم، الفم والبلعوم، الشفاة وتجويف الفم وسرطان خلية محرشفة. تتضمن الأورام
- ١٥ الليمفاوية، بدون تحديد، ورم ليمفاوي مرتبط بالإيدز، ورم ليمفاوي غير Hodgkin، ورم ليمفاوي جلدي في خلية T، ورم ليمفاوي Burkitt، مرض Hodgkin، وورم ليمفاوي في الجهاز العصبي المركزي.
- تتضمن السرقومات، بدون تحديد، سرقوم نسيج لين، سرقوم عظمي، ورم خلية نسيجية ليفي خبيث، سرقوم ليمفاوي، وسرقوم في عضلة مختلطة الألياف.
- ٢٠ تتضمن سرطانات الدم، بدون تحديد، سرطان دم شبيه نخاعي حاد، سرطان دم ليمفاوي أولي حاد، سرطان دم ليمفاوي خلوي مزمن، سرطان دم نخاعي مزمن وسرطان دم خلية شعرية.
- إن هذه الاضطرابات مميزة جيدا في الآدميين، لكنها موجودة أيضا مع سبب مشابه في
- ٢٥ ثدييات أخرى، ويمكن معالجتها بإعطاء تركيبات الاختراع الحالي الدوائية.

يستخدم المصطلح "علاج (treating)" أو "معالجة (treatment)" كما هو مذكور على مدار هذه الوثيقة تقليدياً، مثلاً، التعامل مع أو رعاية كائن بغرض مكافحة، تخفيف حدة، تقليل، إشفاء، تحسين حالة، إلخ، مرض أو اضطراب، مثل ورم سرطاني.

طرق علاج اضطرابات kinase

٥ يوفر الاختراع الحالي أيضاً طرق لمعالجة اضطرابات ملازمة لنشاط kinase خارج الخلايا مولد انقسام فتيلي شاذ، متضمنة، بدون تحديد، سكتة، فشل القلب، تضخم الكبد، تضخم القلب، مرض السكر، مرض Alzheimer، تليف كيسي، أعراض لفظ رقة دخيلة، صدمة تعفنية أو ربو.

يمكن استخدام كميات مؤثرة من مركبات الاختراع الحالي لعلاج تلك الاضطرابات، متضمنة تلك الأمراض (مثلاً، سرطان) المذكورة في جزء الخلفية أعلاه. برغم ذلك، يمكن معالجة تلك السرطانات والأمراض الأخرى مع مركبات الاختراع الحالي، بغض النظر عن آلية التأثير و/أو العلاقة بين kinase والاضطراب.

١٥ تتضمن العبارة "نشاط kinase شاذ (aberrant kinase activity)" أو "نشاط tyrosine kinase شاذ (aberrant tyrosine kinase activity)" أي إظهار أو نشاط غير طبيعي للجين المشفر من أجل kinase أو polypeptide المشفر له. يتضمن أمثلة لذلك النشاط الشاذ، لكن بدون تحديد، إظهار زائد للجين أو polypeptide؛ تكبير جين؛ طفرات تنتج نشاط kinase نشط تكوينياً أو مفرط النشاط؛ طفرات جين، إزالات، استبدالات، إضافات جين؛ إلخ.

٢٠ يوفر الاختراع الحالي أيضاً طرق لتنشيط نشاط kinase، بصفة خاصة kinase خارج الخلية مولد انقسام فتيلي، تشمل إعطاء كمية مؤثرة من مركب من الاختراع الحالي، متضمناً، أملاح، أشكال متعددة، مواد أيض، hydrates، مواد منحلة، عقاير أولية (مثلاً، esters)، منه، وأشكال diastereoisomeric من ذلك. يمكن تثبيت نشاط kinase في خلايا (مثلاً، في المعمل)، أو في الخلايا في كائن ثديي، بصفة خاصة مريض آدمي بحاجة للمعالجة.

طرق معالجة اضطرابات تكوين وعائي

٢٥ يوفر الاختراع الحالي أيضاً طرق لعلاج اضطرابات وأمراض مصاحبة لتكوين وعائي زائد و/أو غير طبيعي.

إن الإظهار غير الملائم وخارج نطاقه الطبيعي للتكوين الوعائي يمكن أن يكون ضار للكائنات الحية المتعضية. هناك عدد من الحالات المرضية يصاحبها نمو أوعية دموية غريبة.

تتضمن هذه، مثلاً، اعتلال شبكي سكري، انسداد وريد شبكي بسبب فقر دم موضعي، واعتلال شبكي قبل البلوغ:

[Aiello et al. New Engl. J. Med. **1994**, 331, 1480 ; Peer et al. Lab. Invest. **1995**, 72, 638],

٥ تحلل البقعة الملونة بالعين المرتبط بالسن:

[AMD ; see, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. **1996**, 37, 855],
 مياه زرقاء بسبب أوعية دموية جديدة، صدفية، تنسجات ليفية خلف العدسة، ورم ليفي وعائي، التهاب، التهاب مفصلي روماتويدي (RA)، عودة الضيق، عودة الضيق في دعامة، عودة ضيق رقعة وعائية، إلخ. إضافياً، فإن التوفير الزائد للدم المصاحب لنسيج سرطاني وتنسج ورم، يشجع النمو، ويؤدي إلى زيادة سريعة في حجم الورم وانتشاره. علاوة على ذلك، فإن نمو أوعية دموية وليمفاوية جديدة في الورم يوفر طريقة هروب للخلايا الشاذة، يشجع الانتشار البعيد وبالتالي التوغل التالي للسرطان. لذلك، يمكن استعمال مركبات الاختراع الحالي لعلاج و/أو منع أي من اضطرابات التكوين الوعائي سالفة الذكر، مثلاً، تثبيط و/أو تقليل تكوين وعاء دموي؛ تثبيط، إخماد، اختزال، تقليل، إلخ انقسام خلية بطانة وعائية أو أنواع أخرى مشتملة في التكوين الوعائي، بالإضافة إلى التسبب في موت الخلية أو الموت المبرمج لأنواع الخلية تلك. الجرعة والإعطاء

اعتماداً على تقنيات معملية قياسية معروفة لتقييم المركبات المفيدة لمعالجة اضطرابات انقسام مفرط واضطرابات تكوين وعائي، بواسطة اختبارات قياسية للسمية وباختبارات فارماكولوجية قياسية لتحديد معالجة الحالات المحددة أعلاه في الثدييات، وبمقارنة هذه النتائج مع نتائج أدوية معروفة مستخدمة لعلاج هذه الحالات، يمكن بسهولة تحديد الجرعة المؤثرة من مركبات هذا الاختراع لمعالجة كل داعي استعمال مطلوب. يمكن أن تختلف بدرجة كبيرة كمية المقوم النشط المعطاة في معالجة واحدة من هذه الحالات طبقاً لتلك الاعتبارات مثل المركب الخاص ووحدة الجرعة الخاصة المستخدمين، طريقة الإعطاء، فترة المعالجة، عمر وجنس المريض المعالج، وطبيعة ودرجة الحالة المعالجة.

٢٥ سوف تتراوح عامة الكمية الكلية للمقوم النشط المعطاة من حوالي ٠,٠٠١ مجم/كجم إلى حوالي ٢٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم باليوم، ويفضل من حوالي ٠,٠١ مجم/كجم إلى حوالي ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم باليوم. سوف تتراوح برامج تجريب مفيدة إكلينيكية من

- تجريع ١ إلى ٣ مرات في اليوم إلى تجريع مرة واحدة كل ٤ أسابيع. إضافيا، فإن "أجازات العقار (drug holidays)" وهي الفترة التي لا يتجرع فيها المريض عقار لمدة معينة من الوقت، قد تكون مفيدة للتوازن الكلي بين التأثير الفارماكولوجي وإمكانية تحمل العقار. قد تحتوي جرعة واحدة من حوالي ٠,٥ مجم إلى حوالي ١٥٠٠ مجم من المقوم النشط، ويمكن أن تعطى مرة واحدة أو أكثر في اليوم أو أقل من مرة واحدة في اليوم. إن متوسط الجرعة اليومية للإعطاء بالحقن، متضمنا حقن في الوريد، في العضل، تحت الجلد وعن غير الطريق المعوي، واستخدام تقنيات تشريب يفضل أن يكون من ٠,٠١ إلى ٢٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم الكلي. إن نظام متوسط جرعة شرجية يومية سوف تكون بصورة مفضلة من ٠,٠١ إلى ٢٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم الكلي. إن نظام متوسط جرعة يومية مهبلية سيكون بصورة مفضلة من ٠,٠١ إلى ٢٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم الكلي. إن نظام متوسط الجرعة اليومية السطحية سيكون بصورة مفضلة من ٠,١ إلى ٢٠٠ مجم تعطى بين ١ إلى ٤ مرات يوميا. يفضل أن يكون التركيز عبر الجلد هو ذلك المطلوب لاستبقاء جرعة يومية من ٠,٠١ إلى ٢٠٠ مجم/كجم. إن نظام متوسط الجرعة اليومية للاستنشاق سيكون بصورة مفضلة من ٠,٠١ إلى ١٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم الكلي.
- ١٥ سوف يختلف بالطبع نظام التجريع الأولي والمستمر الخاص لكل مريض طبقا لطبيعة وشدة الحالة حسب تحديد المشخص للحالة، نشاط المركب الخاص المستعمل، السن والحالة العامة للمريض، وقت الإعطاء، طريقة الإعطاء، معدل إخراج العقار، اتحادات عقار، وما شابه. إن الطريقة المطلوبة للمعالجة وعدد جرعات مركب الاختراع الحالي أو ملح أو ester أو تركيبة مقبولة دوائيا منه يمكن تأكيدها من المهرة في الفن باختبارات معالجة تقليدية.
- ٢٠ يفضل أن تكون الأمراض في الطريقة المذكورة هي أورام دموية، أورام صلبة و/أو أمراض سرطانية منتشرة منها.
- يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي تحديدا في معالجة ومنع، مثلا الوقاية من، نمو ورم وانتشاره، بصفة خاصة في الأورام الصلبة بكل علاماتها ومراحلها مع أو بدون معالجة مسبقة لنمو الورم.
- ٢٥ تكون طرق اختبار الخاصية الفارماكولوجية أو الدوائية المعينة معروفة جيدا للماهرين في الفن.

تعمل تجارب الاختبار التمثيلية الموصوفة هنا على توضيح الاختراع الحالي ولا يتقيد الاختراع بالأمثلة المعطاة.

اختبار بيولوجي: اختبار الانقسام

٥. تفرد خلايا ورم مزروعة (MCF7)، خلايا ورم سرطاني ثديي آدمي معتمد على هرمون، ATCC HTB22؛ NCI-H460، خلايا ورم سرطاني بالرئة في خلايا غير صغيرة آدمي، ATCC HTB-177؛ DU 145، خلايا ورم سرطاني للبروستاتا آدمي معتمد على هرمون، ATCC HTB-81؛ HeLa-MaTu، خلايا ورم سرطاني عنقي آدمي، EPO-GmbH، Berlin؛ HeLa-MaTu-ADR، خلايا ورم سرطاني عنقي آدمي مقاوم للعديد من العقارات، EPO-GmbH، Berlin؛ خلايا ورم عنقي آدمي HeLa، ATCC CCL-2؛ خلايا ورم قنطاريي ١٠. فأري (B16F10، ATCC CRL-6475) بكثافة ٥٠٠٠ خلية/عين (MCF7، DU145)، (HeLa-MaTu-ADR)، ٣٠٠٠ خلية/عين (NCI-H460، HeLa، HeLa-MaTu)، أو ١٠٠٠ خلية/عين (B16F10) في طبق عيار متعدد به ٩٦ عين في ٢٠٠ ميكرو لتر من وسط النمو الخاص بها المدعم مع مصل عجل جنيني ١٠٪. بعد ٢٤ ساعة، تصبغ الخلايا من طبق (طبق صفر) مع crystal violet (انظر أدناه)، بينما يستبدل الوسط في الأطباق الأخرى بوسط مزرعة حديث التحضير (٢٠٠ ميكرو لتر) مضافة إليه مواد الاختبار في تركيزات مختلفة ١٥ (صفر ميكروجزيئي جرامي، وفي معدل من ٠,٠١-٣٠ ميكروجزيئي جرامي، و ٠,٥٪ التركيز النهائي لمذيب dimethyl sulphoxide). تحضن الخلايا في وجود مواد الاختبار لمدة ٤ أيام. يتحدد انقسام الخلية بصباغة الخلايا مع C.V.: تثبت الخلايا بإضافة ٢٠ ميكرو لتر/ نقطة القياس من محلول glutaric aldehyde ١١٪ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. بعد دورة ٢٠ غسل الخلايا المثبتة ٣ مرات مع ماء، تجفف الأطباق عند درجة حرارة الغرفة. تصبغ الخلايا بإضافة ١٠٠ ميكرو لتر/ نقطة قياس من محلول C.V. ٠,١٪ (أس هيدروجيني مضبوط إلى ٣). بعد دورة غسل الخلايا المصبوغة ٣ مرات مع ماء، تجفف الأطباق عند درجة حرارة الغرفة. تذوب الصبغة بإضافة ١٠٠ ميكرو لتر/ نقطة قياس من محلول acetic acid ١٠٪. يتحدد الإخماد بقياس ضوئي عند طول موجة ٥٩٥ نانومتر. يحسب التغير ٪ في نمو الخلية بمعادلة القياسات مع قيم الإخمادات لطبق نقطة الصفر (= صفر ٪) وإخماد الخلية غير المعالجة (صفر ميكروجزيئي جرامي) (= ١٠٠٪). ٢٥ تتحدد قيم IC₅₀ بواسطة مطابقة رباعية المعيار باستخدام برنامج حاسوب للشركة.

اختبار Mps-1 kinase

يقوم Mps-1 kinase الأدمي بعملية phosphorylation على peptide مادة خاضعة biotinylated. يمكن الكشف عن المنتج phosphorylated بواسطة نقل طاقة رنين استيعاعي يتحلل بمرور الوقت (TR-FRET) من جسم مضاد ضد phospho-Serine/Threonine كمانح إلى streptavidin معلم مع allophycocyanin متقاطع الرابطة (SA-XLent) كمستقبل. تختبر المركبات من أجل تثبيطها لنشاط kinase.

يستخدم Mps-1 kinase مخلوق كامل الطول آدمي به جزء ملحق GST طرفي N (يشتري من Invitrogen, Karlsruhe, Germany, cat. no PV4071). كمادة خاضعة لتفاعل kinase، يستخدم biotinylated peptide له ترتيب amino-acid PWDPDADITEILG (طرف C في شكل amide، يشتري من Biosynthan GmbH, Berlin).

من أجل الاختبار، يتم مص ٥٠ نانولتر من محلول مركز إلى ١٠٠ ضعف من مركب الاختبار في DMSO في طبق عيار دقيق أسود به ٣٨٤ عين قليل الحجم (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)، يضاف ٢ ميكرو لتر من محلول من Mps-1 في مثبت أس هيدروجيني للاختبار [٠,١ مللي جزئي جرامي sodium-ortho-vanadate، ١٠ مللي جزئي جرامي $MgCl_2$ ، ٢ مللي جزئي جرامي DTT، ٢٥ مللي جزئي جرامي Hepes أس هيدروجيني ٧,٧، ٠,٠٥٪ BSA، ٠,٠٠١٪ Pluronic F-127] ويحضن الخليط لمدة ١٥ دقيقة عند ٢٢° مئوية للسماح بالارتباط المسبق لمركب الاختبار مع Mps-1 قبل بداية تفاعل kinase. يبدأ بعدئذ تفاعل kinase بإضافة ٣ ميكرو لتر من محلول adenosine-tri-phosphate ١٦,٧ (ATP، التركيز النهائي $\leq ١٦,٧$ ميكروجزيئي جرامي في حجم اختبار ٥ ميكرو لتر وهو ١٠ ميكروجزيئي جرامي) ومادة خاضعة peptide (التركيز النهائي $\leq ١,٦٧$ ميكروجزيئي جرامي في حجم اختبار ٥ ميكرو لتر وهو ١ ميكروجزيئي جرامي) في مثبت أس هيدروجيني للاختبار ويحضن الخليط الناتج لفترة تفاعل مدتها ٦٠ دقيقة عند ٢٢° مئوية. يضبط تركيز Mps-1 في الاختبار بناء على نشاط لوط الإنزيم ويختار حسب الملاءمة ليكون الاختبار في النطاق الخطي، تتراوح تركيزات الإنزيم النمذجية في نطاق من حوالي ١ نانوجزيئي جرامي (تركيز نهائي في حجم اختبار ٥ ميكرو لتر). يتوقف التفاعل بإضافة ٣ ميكرو لتر من محلول من عوامل كاشفة لكشف HTRF [Hepes ١٠٠ مللي جزئي جرامي أس هيدروجيني ٧,٤، ٠,١٪ BSA، ٤٠ مللي جزئي

- جرامي EDTA، ١٤٠ نانوجزيئي جرامي Streptavidin-XLent Fa. Cis [# 61GSTXLB, Biointernational, Marcoule, France]، ١,٥ نانوجزيئي جرامي جسم مضاد ضد
- [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, phospho(Ser/Thr)-Europium .Germany]
- ٥ يحضن الخليط الناتج لمدة ساعة واحدة عند ٢٢° مئوية للسماح بارتباط phosphorylated peptide مع جسم مضاد ضد phospho(Ser/Thr)-Europium. يتم بعدئذ تقييم كمية المادة الخاضعة phosphorylated بقياس نقل طاقة الرنين من جسم مضاد ضد phospho(Ser/Thr) معلم بواسطة Europium فأري إلى streptavidine-XLent. لذلك، تقاس انبعاثات الوميض عند ٦٢٠ نانومتر و ٦٦٥ نانومتر بعد قياس الإثارة عند ٣٥٠ نانومتر في قارئ Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). تؤخذ "النسبة المعادلة المصححة بقيمة فارغة (blank-corrected normalized ratio)" (قراءة معينة Viewlux، مماثلة للنسبة التقليدية للانبعاثات عند ٦٦٥ نانومتر وعند ٦٢٢ نانومتر، حيث يتم طرح تداخل القيمة الفارغة ومانح Eu من الإشارة ٦٦٥ نانومتر قبل حساب النسبة) كقياس لكمية المادة الخاضعة phosphorylated. تتعادل البيانات (تفاعل إنزيم بدون مثبط = تنشيط صفر %، كل مكونات الاختبار الأخرى غير إنزيم = تنشيط ١٠٠ %). تختبر مركبات الاختبار ١٥ على نفس طبق العيار الدقيق عند ١٠ تركيزات مختلفة في نطاق من ٢٠ ميكروجزيئي جرامي إلى ١ نانوجزيئي جرامي (٢٠ ميكروجزيئي جرامي، ٦,٧ ميكروجزيئي جرامي، ٢,٢ ميكروجزيئي جرامي، ٠,٧٤ ميكروجزيئي جرامي، ٠,٢٥ ميكروجزيئي جرامي، ٨٢ نانوجزيئي جرامي، ٢٧ نانوجزيئي جرامي، ٩,٢ نانوجزيئي جرامي، ٣,١ نانوجزيئي جرامي و ١ نانوجزيئي جرامي، تسلسلات تخفيف محضرة قبل الاختبار عند مستوى تركيز ١٠٠ ضعف لمحاليل ٢٠ المخزون بنسبة تخفيفات متسلسلة ٣:١) في قيم مزدوجة لكل تركيز وتحسب قيم IC_{50} بواسطة الإعداد رباعي الحدود يستخدم برنامج حاسوب داخلي.
- لقد وجد على نحو مير للدهشة أن النشاط التنشيطي الذي يخص مركبات الصيغة I يمكن حثه حثا إيجابيا عندما يكون R^3 عبارة عن مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X-. لهذا، يفضل استخدام مركبات الصيغة العامة I أعلاه التي فيها R^3 يمثل مجموعة aryl-X- أو heteroaryl-X-.

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
26	٤,١
27	٣٣,٢
28	١ >
29	٨٠,٢
30	٢,١
31	١,١
32	٤,٣
33	١,٥
34	٢,٤
35	٢,٥
36	٣
37	١ >
38	١٠,٣
39	٣,٧
40	١١١
41	٧,١
42	٧,٨
43	٢١,١
44	٢,٦
45	١,١
46	١,١
47	٢
48	١,٤
49	١١,٩
50	٨٤,٨

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
1	٦١,١
2	٩٠,٥
3	١٣,٧
4	٢٠,٦
5	١٣,٣
6	٤٣,٦
7	١,٢
8	١١١
9	٢٥
10	١ >
11	٢,٤
12	٣,٢
13	١,٨
14	١,٢
15	٢١,٥
16	٢٧,٣
17	٣,٢
18	٢٢٨
19	١,٦
20	١,٢
21	٣,٧
22	٣٥,٧
23	٢,٤
24	٢٣,٨
25	١٣,١

جدول ١ (تابع)

Mps1	مثال
IC50 [نانوجزيئي جرامي]	
٤٤,٤	72
٠,٧ >	73A
٣,٨	73B
٠,٧ >	74
٠,٧ >	75
٠,٧ >	76
٠,٧ >	77
٠,٢	78
٠,٧	79
٠,٢	80
٠,٢	81
٠,٣	82
٠,٢	83A
٠,٨	83B
٠,٣	84
٠,٢	85
٠,١	86
٠,٢	87
٠,٤	88
٠,٢	89
٠,٥	90
٠,٥	91
٠,٢	92
٠,٣	93
٠,٣	94

Mps1	مثال
IC50 [نانوجزيئي جرامي]	
٥٨	51A
١,٢	51B
٣,٢	52
٧,١	53
٧,٦	54
١,٢	55
١ >	56
٤,٤	57
٢٠,٥	58
٣٢,٥	59
٠,٢	60A
٠,١ >	60B
٠,٢	61A
٠,٣	61B
٠,٢	62A
١١,٥	62B
٠,١ >	63
٠,١	64
٠,٧	65
٠,٢	66
٠,١	67
٠,١ >	68
١	69
٠,٣	70
٠,٨	71

Mps1 مثال	IC50 [نانوجزيئي جرامي]
121	١,٨
122	٢,٩
123	٧,٦
124	٤,٧
125	٣,٨
126	٢
127	٤٠
128	٢,٧
129	٣,٣
130	٥,٩
131	١٠
132	١,٥
133	١ >
134	١ >
135	١ >
136	٤
137	١ >
138	٢
139	٣,٧
140	٣,٩
141	٢,٤
142	١,٤
143	٤,٧
144	٢,٣
145	١ >
146	٣,٨

Mps1 مثال	IC50 [نانوجزيئي جرامي]
95	٠,٣
96	٠,٨
97	٠,٢
98	٥٢,٣
99	٢٩,٥
100	٧,٦
101	٦,٣
102	٢٤,٦
103	١ >
104	١ >
105	٣,٥
106	٨,٩
107	٣٥,٥
108	٧
109	٢,١
110	١,٣
111	٦,٣
112	٥,١
113	٢
114	١ >
115	٢٧,٥
116	٤
117	٣,٣
118	٤,٣
119	١ >
120	٢,٥

جدول ١ (تابع)

Mps1	مثال
IC50 [نانوجزيئي جرامي]	
٠,٨	172
٠,٤	173
٠,١ >	174
٧٢٨٠	175
٤٦٥	176
٣٢,٢	177
١٧٢	178
٦٠١	179
٣٢٧	180
٣٩,٩	181
Nt	182
٢٩٠	183
١٠١	184
Nt	185
338	186
49.8	187
Nt	188
Nt	189
٦٦٠	190
٢٠٠٠٠	191
٢١,٥	192
١,٣	193
٢,٥	194
٣,٢	195
٢,٧	196

Mps1	مثال
IC50 [نانوجزيئي جرامي]	
٢,٢	147
١,٥	148
٢,٢	149
٣,٧	150
٣,١	151
٣,٣	152
٣,٦	153
٢٥	154
٣,٦	155
٥,١	156
١٢	157
٦,٤	158
١٤,٨	159
١٣,٦	160
٦,٢	161
٦٤,٩	162
٣٠,٥	163
٦,٣	164
١,٨	165
٥,٣	166
٢,٣	167
٠,٣	168
٠,١	169
٠,٧	170
٠,٨	171

جدول ١ (تابع)

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
225	٠,٢
226	١,٣
227	٠,٢
228	٠,٦
229	٢,٦
230	٢,٧
231	١٤,٣
232	١
233	١,٧
234	٦,١
235	٦,٢
236	Nt
237	٥,٦
238	٠,١ >
239	٢٥,٥
240	١,٢
241A	Nt
241B	٣,٤
242	٣,٧
243	٠,٩
244	٠,٣
245	٠,٧
246	٠,٦
247	١,٧
248	٠,٥

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
197	١ >
198	٢,٦
199	٦,٩
200	Nt
201	٢,٣
202	١,٥
203	١,٤
204	١ >
205	٧٢,٧
206	٦,٢
207	١ >
208	٢
209	٠,٦
210	٦,٩
211	٥,٨
212	١ >
213	١ >
214	١ >
215	١,٧
216	١ >
217	٣,٦
218	٣,٦
219	Nt
220	Nt
221	١,٢

০১০

০,২	249
০,৩	250
০,২	251

২,১	222
০,২	223
০,১ >	224

جدول ١ (تابع)

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
278B	١
279	١٤٨
280	٠,١
281	٠,٣
282	٠,٤
283	٠,٣
284	٠,٤
285	٠,٤
286	٠,٤
287	٠,٣
288	٠,١
289	٠,٢
290	٠,٣
291	٠,٦
292	٠,٥
293	٠,٤
294A	٠,٣
294B	٠,٢
295A	٠,٤
295B	٠,٢
296A	٠,٥
296B	٠,٥
296C	٠,٢
297	٠,١
298A	٠,١ >

مثال	Mps1 IC50 [نانوجزيئي جرامي]
252	٠,٢
253	٠,٣
254	٠,١
255	٠,٢
256	٠,٢
257	٠,٤
258	٠,٢
259	٠,٣
260	٠,٢
261	٠,٥
262	٠,٢
263	٣٢,٤
264	٢
265	٠,٩
266	٠,٣
267	٠,٣
268	٠,٢
269	٠,٣
270	٠,١
271	١
272	٢١,١
273	٠,٥
274	٧٣,٨
275	٥,٤
276	٠,١

047

٠,١	298B
٦,٩	299

٠,١ >	277
٠,٤	278A

جدول ١ (تابع)

٠,٢	323
٠,٣	324
٠,١	325
١,٩	326
٠,٣	327
٠,٣	328
٠,١ >	329
٠,٢	330
١٢,٦	331
٢٦,٨	332
٩,٥	333
٣٠	334
٣,٦	335
١	336
٣,٩	337
٨٣,٩	338
٩٥,٩	339
٣,٣	340
١٠,٦	341
٦,٩	342
٤,٣	343
٢٣	344
٣	345
١,٦	346
٠,١	347

٠,٨	300
٠,٢	301
٠,٣	302
Nt	303A
٠,٢	303B
٠,١ >	304A
٠,١	304B
٠,٦	305
٠,٦	306
٠,٥	307
١	308
Nt	309
Nt	310
٠,٢	311
٠,٢	312
٠,١	313
٠,٢	314
٠,٣	315
١١٨	316
٧,٤	317
٦٤,٣	318
١٢١	319
٣,٣	320
٠,٦	321
٧٠,٦	322

جدول ١ (تابع)

٠,١	380
٠,٦	381
١,٢	382
٠,٣	383
٠,٤	384
٠,٩	385
١,٥	386
٠,٣	387
٠,٤	388
٠,١	389
٠,١	390
٠,١	391
٠,٤	392
٢,٣	393
٠,٢	394
٠,٣	395
٠,١	396
٠,٣	396
١	397
٠,٤	398
٠,١	399
٣,١	400
١	401
٣,٤	402
١	403
٠,٣	404
٠,٢	405

١,٥	348
٠,٤	349
١	351
٠,٢	352
٠,٤	353
٠,٤	354
٠,٩	355
٠,٦	356
٤,٤	357
٠,١	358
١,٢	359
٠,٩	360
٠,٣	361
٠,٢	362
٤,٤	365
١,١	366
٠,١	367
٠,١	368
٠,١	369
٠,١	370
٠,٢	371
٠,٢	372
٠,٢	373
٠,٣	374
٠,١	375
٠,٢	376
٠,٣	377

၁၁၁.

၁,၆	406
၁,၇	409

၁,၇	378
၁,၇	379

جدول ۱ (تابع)

۰,۱	442
۰,۱	443
۰,۲	445
۰,۴	446
۱,۱	447
۰,۶	448
۰,۶	449
۰,۳	450
۱,۳	451
۰,۸	452
۰,۱	454
nt	456
۵,۴	457
۱,۱	458
۰,۴	459
۰,۳	460
۰,۲	461
۰,۱	464
nt	465
۴,۸	466
۱,۶	467
۷,۵	468
۱,۷	469
۰,۴	470
۰,۲	471
۰,۲	472
۰,۴	473

۰,۵	410
۴,۸	411
۱۹,۲	412
۴۵,۷	413
۶,۷	414
۸,۲	415
۰,۲	417
۱,۲	418
۳,۵	419
۲,۸	420
۰,۴	422
۰,۳	423
۰,۲	424
۰,۱	425
۰,۲	426
۰,۲	427
۰,۴	428
۰,۱	429
۰,۳	430
۰,۱	431
۴,۶	432
۰,۶	433
۱,۳	434
۱,۶	435
۰,۱	436
۰,۴	437
۰,۲	439

۵۵۲

۰,۳	474
۰,۲	475

۰,۱	440
۰,۱	441

جدول ١ (تابع)

٥٠٢	505
٥٠١	506
٥٠٢	507
٥٠٢	508
٥٠١	509
٥٠١	510
٥٠٣	511
٥٠١	512
٥٠٢	513
٨	514
٥٠٤	515
٥٠٣	516
٥٠٢	517
٥٠١	518
٥٠١	519
٥٠٢	520
٥٠٣	521
١٠٨	522
٥٠٧	523
٢٠٣	524
٥٠٧	525
٥٠١	526
٥٠٦	527
٥٠٧	528
٥٠٤	529
٥٠٦	530
١٤٠٨	531

١٠٠٣	476
٥٠٣	477
٥٠٣	478
٥٠٢	479
nt	480
٣٠١	481
٥٠٦	482
٥٠١	483
٥٠٣	484
٥٠٤	485
٥٠١	486
٥٠١	487
٥٠١	488
٥٠٢	489
١٠٥	490
٥٠١	491
٥٠١	492
٥٠٣	493
٥٠٣	494
٥٠١	495
٨٠٩	496
٥٠٢	497
٥٠٣	498
٥٠٢	499
٥٠١	500
٥٠١	501
٥٠٢	502

၀၀၆

၀,၂	532
၁,၂	533

၀,၂	203
၀,၂	504

جدول ۱ (تابع)

۰,۵	550
۰,۲	551
۰,۲	552
۰,۷	553
۱,۶	554
۹,۴	555
۰,۳	556
۲,۲	557
۰,۳	558
۰,۶	559
۰,۱	560
۰,۶	561

۰,۱	534
۰,۱	535
۰,۳	536
۰,۲	537
۰,۸	538
۰,۲	539
۰,۱	540
۰,۴	541
۰,۱	542
۰,۲	543
۱,۱	544
۰,۱	545
۰,۱	546
۰,۲	547
۰,۷	548
۰,۲	549

٣,٢	587
٢,٢	588
٤,٣	589
Nt	590
2.5	591
١,٥	592
٩	593
١ >	594
١,١	596
١,١	597
١ >	598
١	599
١ >	600
١ >	601
١ >	602
١ >	603
١ >	604
١,٢	605
Nt	606
٣,٧	607
٣,٩	608
٢,٩	609
١ >	610

٢,٧	562
٤,٣	563
nt	564
٣,٥	565
١,٧	566
١ >	567
١ >	568
١ >	569
١ >	570
١ >	571
١ >	572
١ >	573
nt	574
١ >	575
١ >	576
١,٤	577
Nt	578
Nt	579
١ >	580
١ >	581
٣,٨	582
٦,٩	583
٢,٣	584
٥,٤	585
١	586

في الجدول أعلاه، Nt = غير مختبر.

اختبار نقطة فحص تجميع مغزل

- إن نقطة فحص جميع المغزل تضمن الفصل الملائم لأجل chromosomes أثناء الانقسام الفتيلي. عند الدخول في عملية الانقسام الفتيلي، تبدأ chromosomes في التكثف والتي يصاحبها histone H3 phosphorylation على serine 10. تبدأ إزالة phosphorylation histone H3 على serine 10 في الدخول إلى الطور الانفصالي وتنتهي عند الطور الانتهائي المبكر. تبعا لهذا، يمكن استخدام histone H3 phosphorylation على serine 10 كعلامة للخلايا في الانقسام الفتيلي. إن nocodazole هو مادة مزيلة للثبات لأنبوب دقيق. لذلك، يتدخل nocodazole مع ديناميكا أنبوب دقيق ويحرك نقطة فحص جميع المغزل. يتوقف نمو الخلايا أثناء الانقسام الفتيلي عند الانتقال G2/M ويظهر phosphorylated histone H3 على serine 10. إن تثبيط نقطة فحص جميع المغزل بواسطة مثبطات Mps-1 يطغي على إعاقة الانقسام الفتيلي في وجود nocodazole، والخلايا تكمل الانقسام الفتيلي قبل الأوان. ٥
- يتم الكشف عن هذا التغيير بواسطة قلة الخلايا مع histone H3 phosphorylation على serine 10. يستخدم هذا الانخفاض كعلامة لتحديد قدرة مركبات الاختراع الحالي على حث تقدم الانقسام الفتيلي. ١٠
- تفرد الخلايا المزروعة من خط خلية ورم عنقي آدمي (ATCC CCL-2) HeLa بكثافة ٢٥٠٠ خلية/عين في طبق عيار دقيق به ٣٨٤ عين في ٢٠ ميكرو لتر من وسط Dulbecco (بدون أحمر phenol، بدون sodium pyruvate، مع ١٠٠٠ مجم/مليلتر glucose، مع pyridoxine) مدعم مع ١٪ (حجم/حجم) glutamine، ١٪ (حجم/حجم) penicillin، ١٪ (حجم/حجم) streptomycin و ١٠٪ (حجم/حجم) مصل عجل جنيني. بعد الحضانة طوال الليل عند ٣٧° مئوية، تضاف ١٠ ميكرو لتر/عين من nocodazole بتركيز نهائي ٠,١ ميكروجرام/مليلتر إلى الخلايا. بعد الحضانة لمدة ٢٤ ساعة، يتوقف نمو الخلايا عند الطور G2/M في تقدم دورة الخلية. تضاف مركبات الاختبار الذائبة في dimethyl sulfoxide (DMSO) بتركيزات عديدة (صفر ميكروجزيئي جرامي، وكذلك نطاق ٠,٠٠٥-١٠ ميكروجزيئي جرامي؛ يكون التركيز النهائي للمذيب DMSO ٠,٥٪ (حجم/حجم)). تحضن الخلايا لمدة ٤ ساعات عند ٣٧° مئوية في وجود مركبات الاختبار. لهذا، تثبت الخلايا في ٤٪ (حجم/حجم) paraformaldehyde في محلول ثابت الأس الهيدروجيني phosphate (PBS) عند ٤° مئوية طوال الليل ثم تتوغل في ٠,١٪ (حجم/حجم) Triton XTM في PBS عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة وتخدم في ٠,٥٪ (حجم/حجم) albumin مصل بقر (BSA) في ٢٥

- PBS عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. بعد الغسيل مع PBS، تضاف ٢٠ ميكرو لتر / عين من محلول جسم مضاد (نسخة 3H10، FITC مضاد phospho-histone H3، Upstate، Cat# 16-222؛ تخفيف ١:٢٠٠) إلى الخلايا، والتي تحضن لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، تغسل الخلايا مع PBS ويضاف ٢٠ ميكرو لتر / عين من محلول صبغة
- ٥ HOECHST 33342 (٥ ميكروجرام / مليلتر) إلى الخلايا وتحضن الخلايا لمدة ١٢ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة في الظلام. تغسل الخلايا مرتين مع PBS ثم تغطى مع PBS وتخزن عند ٤°مئوية حتى التحليل. تكتسب صور بواسطة قارئ Perkin Elmer OPERATM High-Content Analysis. تحلل الصور بواسطة برنامج تحليل صور MetaXpressTM من الأجهزة الجزيئية التي تستخدم وحدة Cell Cycle application. في هذا الاختبار، تقاس كل العلامات
- ١٠ HOECHST 33342 و phosphorylated Histone H3 على serine 10. تستخدم علامات DNA HOECHST 33342 من أجل عد الخلايا. إن تقع phosphorylated Histone H3 على serine 10 يحدد عدد الخلايا الانقسامية. إن تثبيط
- Mps-1 يقلل عدد الخلايا الانقسامية في وجود nocodazole مما يشير إلى تقدم غير ملائم للعملية الانقسامية. تحلل إضافيا بيانات الاختبار الأولية بواسطة تحليل انحسار منطقي رباعي
- ١٥ الحدود لتحديد قيمة IC₅₀ لكل مركب مختبر. سوف يتضح للماهرين في الفن أن الاختبارات لأجل Mps kinases الأخرى قد تجرى بصورة مماثلة باستخدام العوامل الكاشفة الملائمة.
- لهذا تثبط مركبات الاختراع الحالي واحد أو أكثر من Mps kinases بكفاءة وبهذا تعد مناسبة لمعالجة أو الوقاية من أمراض النمو الخلوي غير المتحكم فيه، انقسام الخلايا و/أو بقاء
- ٢٠ الخلايا على قيد الحياة، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة، تحديدا التي يحدث فيها النمو الخلوي غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة بواسطة Mps-1، تحديدا أكثر التي يكون فيها أمراض نمو
- الخلايا غير المتحكم فيه، الانقسام الخلوي و/أو بقاء الخلايا على قيد الحياة، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة عبارة عن أورام
- ٢٥ دموية، أورام صلبة و/أو أمراض سرطانية منتشرة منها، مثلا أمراض سرطان الدم وعرض خلل تنسج نخاعي، أورام ليمفاوية خبيثة، أورام الرأس والرقبة متضمنة أورام المخ وسرطانات المخ،

أورام الصدر متضمنة أورام رئوية في خلايا غير صغيرة وخلايا صغيرة، أورام معدية معوية، أورام الغدد الصماء، أورام أخرى ثديية ومتعلقة بأمراض النساء، أورام المسالك البولية متضمنة أورام الكلى، المثانة والبروستاتا، أورام الجلد، وسرغومات، و/أو أمراض سرطانية منتشرة منها. التحري عن الثبات الأيضي المعلمي لخلايا كبدية للجرذان (متضمنا حساب الإزالة الكبدية للدم في المعمل (CL)) ٥

تعزل خلايا كبدية من جرذان Han Wistar من خلال طريقة إرواء ثنائية الخطوات. بعد الإرواء، يزال الكبد بحرص من الجرذ: تفتح كبسولة الكبد وترج الخلايا الكبدية برفق في طبق Petri مع WME بارد كالتلج. يرشح معلق الخلية الناتج خلال شبكة معقمة في أنابيب falcon سعة ٥٠ مليلتر ويترد مركزيا عند ٥٠ ثقل نوعي لمدة ٣ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. يعاد تعليق الكرية الخلوية في ٣٠ مليلتر من WME ويترد مركزيا خلال مستوى متدرج Percoll® مرتين عند ١٠٠ ثقل نوعي. تغسل الخلايا الكبدية مرة أخرى مع وسط E Williams' (WME) ويعاد تعليقها في وسط محتوي على ٥٪ FCS. تحدد قدرة الخلايا على الحياة بواسطة استبعاد أزرق trypan.

بالنسبة لاختبار الثبات الأيضي، توزع خلايا الكبد في WME محتوي على ٥٪ FCS على قوارير زجاجية عند كثافة 1×10^6 خلية/مليلتر. يضاف مركب الاختبار لتركيز نهائي ١ ميكروجزيئي جرامي. أثناء التحضين، يستمر رج معلقات الخلية الكبدية وتتخذ قواسم تامة عند ٢، ٨، ١٦، ٣٠، ٤٥ و ٩٠ دقيقة، والتي يضاف إليها أحجام متكافئة من methanol بارد. تجمد العينات عند -٢٠° مئوية طوال الليل بعد طردها مركزيا لاحقا لمدة ١٥ دقيقة بمعدل ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة وتحلل المادة الطافية بواسطة نظام Agilent 1200 HPLC مع الكشف بواسطة LCMS/MS. ٢٠

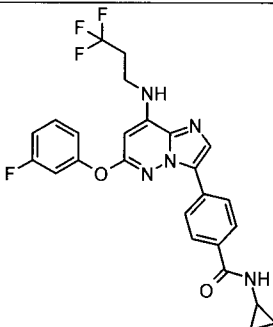
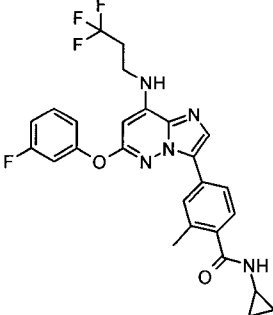
يحدد نصف العمر لمركب الاختبار من مخطط التركيز - الزمن. من خلال عمر النصف، تحسب معدلات الإزالة المتأصلة. مع المعايير الإضافية لتدفق دم الكبد، كمية الخلايا الكبدية في الجسم الحي والمعمل، تحسب الإزالة الكبدية للدم في الجسم الحي (CL) والإتاحة الحيوية المعوية القصوى (F_{max}). تستخدم قيم المعايير التالية: تدفق دم الكبد - ٤,٢ لتر/ساعة/كجم من الجرذ؛ الوزن النوعي للكبد - ٣٢ جم/كجم من وزن جسم الجرذ؛ الخلايا الكبدية في الجسم الحي - $1,1 \times 10^6$ خلية/جم من الكبد، الخلايا الكبدية في المعمل - $0,5 \times 10^6$ /مليلتر. ٢٥

لقد وجد على نحو مدهش أن الثبات الأيضي لمركبات الصيغة العامة I يمكن حثه حثاً إيجابياً بواسطة واحدة على الأقل من مجموعات R^{4b} و R^{4c} والتي تكون مختلفة عند ذرة hydrogen.

على سبيل المثال، يعمل استبدال ذرة hydrogen بالنسبة إلى R^{4c} أو R^{4b} مع مجموعة methyl على زيادة الثبات الأيضي بنسبة ٧٠٠٪ (جدول ٢(أ)) أو بنسبة ١٧٧٪ (جدول ٢(ب))، على الترتيب.

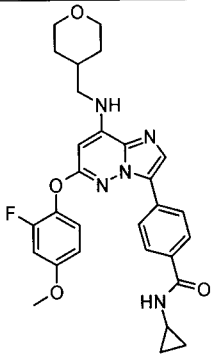
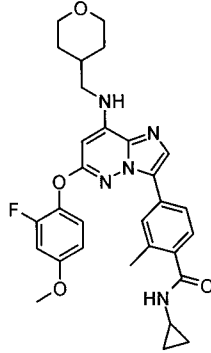
علاوة على ذلك، في تجسيد مفضل، يمثل R^{4a} ، R^{4b} ، R^{4c} و R^{4d} كل على حدة، hydrogen أو ذرة halogen، أو مجموعة -CN، -C₁-C₆-alkoxy-، -C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-، -C₆-alkyl-، NC-C₁-C₆-alkoxy-، HO-C₁-C₆-alkyl-، R^{6a} (R^{6b})N-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-، -C₆-alkyl-، -C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-، halo-C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl-؛ بشرط ألا تكون مجموعة واحدة على الأقل من المجموعات R^{4b} و R^{4c} هي ذرة hydrogen.

جدول ٢(أ):

المثال	البناء	Fmax [%]
463		٧
80		٥٦

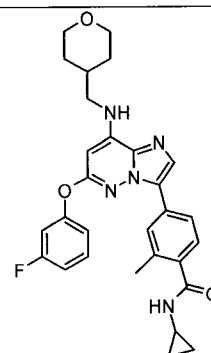
جدول ٢(ب):

المثال	البناء	Fmax [%]

٢٢		444
٦١		445

لقد وجد بشكل مثير للدهشة أن الثبات الأيضي للمركبات من الصيغة العامة I يكون له تأثير إيجابي بواسطة R^5 (الجدول ٣(أ)، ٣(ب)، و ٣(ج)). على سبيل المثال، فإن استبدال المجموعة 4-tetrahydropyranyl لأجل R^5 (مركب من مثال 323) بواسطة المجموعة 1,1,1-trifluoroethyl (مركب من مثال 80) يزيد الثبات الأيضي بنسبة ٨١٪ (جدول ٣(أ)).

٥ جدول ٣(أ)

المثال	البناء	Fmax [%]
323		٣١

٥٦	<chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CC2)c3nc4c(ncn3c4Oc5ccc(F)cc5)NCC(F)(F)F</chem>	80
٤٢	<chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CC2)c3nc4c(ncn3c4Oc5ccc(F)cc5)NCCOC</chem>	492
٤٠	<chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CC2)c3nc4c(ncn3c4Oc5ccc(F)cc5)NCCN6CCOCC6</chem>	500
٣٩	<chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CC2)c3nc4c(ncn3c4Oc5ccc(F)cc5)N</chem>	510

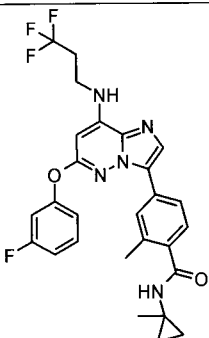
جدول ٣ (ب)

المثال	البناء	Fmax [%]

٦٩	٥٦٣	516
٥٠		526
٣٧		536

جدول ٣ (ج)

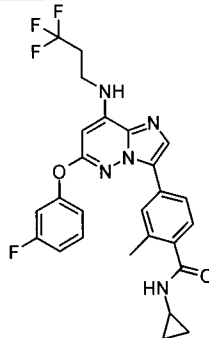
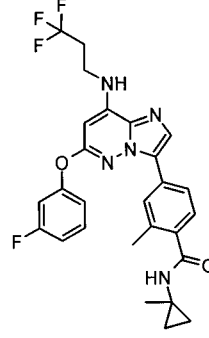
المثال	البناء	Fmax [%]
390		٥٥

٤٧		391

لقد وجد بشكل مثير للدهشة أن الثبات الأيضي للمركبات من الصيغة العامة I يكون له تأثير إيجابي بواسطة R².

على سبيل المثال، فإن استبدال مجموعة cylopropyl لأجل R² بواسطة مجموعة cylopropyl مستبدلة مثل مجموعة 1-methylcyclopropyl يزيد الثبات الأيضي بنسبة ٣٤٪ (جدول ٤).

جدول ٤

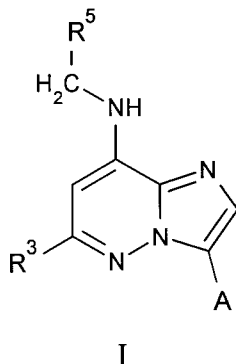
المثال	البناء	Fmax [%]
80		٥٦
461		٧٥

لقد وجد بشكل مثير للدهشة أن الثبات الأيضي للمركبات من الصيغة العامة I يكون له تأثير إيجابي بواسطة R².

على سبيل المثال، فإن استبدال مجموعة cylopropyl لأجل مجموعة alkyl غير دائرية يزيد الثبات الأيضي بدون خطورة.

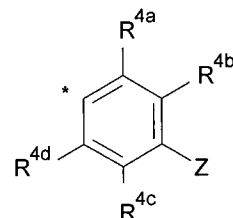
عناصر الحماية

١ - مركب compound من الصيغة العامة I:



٢ التي فيها:

٣ A يمثل:



٤ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعات المذكورة مع باقي الجزيء؛

٥ Z يمثل -C(=O)N(H)R² أو مجموعة -C(=S)N(H)R²؛

٦ R² يمثل مجموعة -cyclopropyl؛

٧ R³ يمثل -aryl-X- أو مجموعة -heteroaryl-X-؛ أو -aryl-X- أو مجموعة -heteroaryl-X-؛

٨ والذين يستبدلون، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات R⁷؛

٩ R⁴ᵈ، R⁴ᶜ، R⁴ᵃ

١٠ يمثل ذرة هيدروجين؛

١١ R⁴ᵇ يمثل ذرة هيدروجين أو هالوجين، أو مجموعة -C₁-C₆-alkyl،

١٢ R⁵ يمثل ذرة هيدروجين، أو

١٣ -(CH₂)ₘ- heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، -aryl- أو مجموعة

١٤ -heteroaryl-

أو C_1-C_6 -alkyl-، $(CH_2)_m$ -heterocycloalkyl له ٣ إلى ٧ أعضاء)، aryl- أو مجموعة	١٨
heteroaryl-، والذين يستبدلون، بصورة متماثلة أو مختلفة، مع ١، ٢، ٣ أو ٤ مجموعات	١٩
R^8 ؛	٢٠
R^{6c} ، R^{6b} ، R^{6a} ، R^6 ؛	٢١
كل على حدة، يمثل، ذرة هيدروجين، أو C_1-C_6 -alkyl-، $-HO-C_1-C_6$ -alkyl-، $-C_3-C_6$ -	٢٢
cycloalkyl أو مجموعة aryl-؛	٢٣
R^7 يمثل ذرة هيدروجين أو ذرة هالوجين، أو $-HO$ ، $-CN$ ، $-C_1-C_6$ -alkoxy-، $-C_1-C_6$ -alkyl-،	٢٤
halo- C_1-C_6 -alkyl-، $-HO-C_1-C_6$ -alkyl-، aryl-، heteroaryl-، $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، -	٢٥
$-OR^6$ ، $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ، $-N(H)C(=O)R^6$ ؛	٢٦
$-S(=O)R^6$ أو مجموعة $-S(=O)_2R^6$ ، أو مجموعة heteroaryl- والتي تستبدل مع مجموعة	٢٧
$-C_1-C_4$ -alkyl-؛	٢٨
R^8 يمثل ذرة هالوجين، أو مجموعة $-N(R^{6a})R^{6b}$ ، أو مجموعة $-OR^6$ ؛	٢٩
m هو عدد صحيح من صفر أو ١؛	٣٠
X يمثل S، $S(=O)$ ، $S(=O)_2$ ، O أو NR^6 .	٣١
٢- مركب (compound) طبقاً لعنصر الحماية ١، الذي ينتقى من المجموعة المتكونة من:	١
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-methoxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)	٢
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	٣
(RS)-N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]amino]-6-	٤
(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide،	٥
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-hydroxyphenyl)	٦
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	٧
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methoxyphenyl)	٨
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	٩
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-hydroxyphenyl)	١٠
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	١١
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)	١٢
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	١٣
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-hydroxy-3-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-	١٤
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide،	١٥
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-	١٦

methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၇
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၈
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၉
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-4-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၀
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၁
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၂
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၃
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၄
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၅
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၆
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၉
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၀
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၁
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၂
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄
sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၅
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၆
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၇
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၈
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၉
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-phenoxy-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၄၀
[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၄၁
4-{8-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၂
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၃
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၄
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၅
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၆
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၇
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	၄၈

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୬୧
4-{6-(3-Cyanophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]	୦୦
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୦୧
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	୦୨
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୦୩
(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfinyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)	୦୪
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୦୦
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	୦୬
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide,	୦୧
4-{6-(3-Chlorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]	୦୮
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୦୧
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4-methoxyphenoxy)	୬୦
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୬୧
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)am]	୬୨
ino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୬୩
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]im	୬୪
idazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୬୦
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	୬୬
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୬୧
4-{6-(4-Chlorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]	୬୮
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୬୧
4-{6-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo	୧୦
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୧୧
N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	୧୨
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୩
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	୧୪
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୦
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-isopropylphenoxy)	୧୬
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧
4-{6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo	୧୮
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୧୧
N-cyclopropyl-4-{6-(3,5-dimethylphenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	୮୦

amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၈၁
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-methylphenoxy)	၈၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၈၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-5-yloxy)imidazo[1,2-b]p	၈၄
yrizidin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၈၅
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(quinolin-6-yloxy)imidazo[1,2-b]p	၈၆
yrizidin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၈၇
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(quinolin-6-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,	၈၈
2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၈၉
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(quinolin-5-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,	၉၀
2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၉၁
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]py	၉၂
ridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၉၃
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-3-yloxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-	၉၄
b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၉၅
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)	၉၆
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၉၇
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{8-[(2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)	၉၈
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၉၉
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၀၀
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၁၀၁
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၀၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၀၃
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfonyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၀၄
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၁၀၅
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)	၁၀၆
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၀၇
(RS)-N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoro-2-	၁၀၈
hydroxypropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၀၉
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,6-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-	၁၁၀
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၁၁
N-cyclopropyl-4-{6-(2-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၁၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၁၃

N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୧
N-cyclopropyl-4-{6-(3-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୨
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୩
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୪
N-cyclopropyl-4-(8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfanyl}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	୧୧୫
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide,	୧୧୬
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide,	୧୧୭
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide,	୧୧୮
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzenecarbothioamide,	୧୧୯
N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide,	୧୨୦
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୧
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୨
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୩
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୪
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୫
N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୨୬

N-cyclopropyl-4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	၁၄၆
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၄၇
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,5-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)	၁၄၈
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၄၉
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4-	၁၅၀
isopropoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၅၁
N-cyclopropyl-4-{6-(4-isopropoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၅၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၅၃
N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၅၄
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၅၅
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]im	၁၅၆
idazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၅၇
N-cyclopropyl-4-{6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၅၈
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၅၉
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(2-thienylsulfanyl)	၁၆၀
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၆၁
N-cyclopropyl-4-{6-(3,5-difluorophenoxy)-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	၁၆၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၆၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(6-methylpyridin-3-	၁၆၄
yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၆၅
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyrimidin-5-yloxy)	၁၆၆
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၆၇
4-{6-(3-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]	၁၆၈
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၁၆၉
4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]	၁၇၀
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၁၇၁
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၁၇၂
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၇၃
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-	၁၇၄
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၁၇၅
N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]sulfanyl}-8-[(3,3,3-	၁၇၆
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	၁၇၇

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	178
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-isopropylphenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	179
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-2-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	180
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	181
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-hydroxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	182
N-cyclopropyl-4-{6-(2-hydroxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	183
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	184
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	185
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	186
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(phenylsulfanyl)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	187
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	188
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	189
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-3-yloxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	190
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)sulfanyl]-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	191
N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	192

4-{6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	211
4-{6-(4-chlorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	212
N-cyclopropyl-4-{6-(2,3-difluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	213
4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	214
4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-([(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	215
N-cyclopropyl-4-[8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]-6-(4-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	216
N-cyclopropyl-4-[6-(4-fluorophenoxy)-8-([(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	217
N-cyclopropyl-4-[8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	218
N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-([(cis)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	219
N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-([(trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	220
N-cyclopropyl-4-[8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]-6-(2-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	221
N-cyclopropyl-4-[8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	222
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-([(cis/trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]methyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	223
N-cyclopropyl-4-{6-[6-(3,4-difluorophenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	224
N-cyclopropyl-4-(8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino))-6-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	225
N-cyclopropyl-4-[8-([(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino)]-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	226

N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-({[(cis)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]	୨୧୨
methyl} amino)-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	୨୧୩
N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-({[(trans)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]	୨୧୪
methyl} amino)-6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	୨୧୫
N-cyclopropyl-4-(6-[3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-({[(cis)-1-oxidotetrahydro-2H-	୨୧୬
thiopyran-4-yl]methyl} amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	୨୧୭
N-cyclopropyl-4-(6-[3-fluorophenyl)sulfanyl]-8-({[(trans)-1-oxidotetrahydro-2H-th	୨୧୮
iopyran-4-yl]methyl} amino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	୨୧୯
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	୨୨୦
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୨୧
4-{6-anilino-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N	୨୨୨
-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୨୨୩
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	୨୨୪
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୨୫
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methylphenyl)	୨୨୬
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୨୭
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-	୨୨୮
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୨୯
4-{6-[(4-chlorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]	୨୩୦
pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ,	୨୩୧
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{{(1-methylpiperidin-4-yl)methyl} amino}i	୨୩୨
midazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	୨୩୩
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{{2-(methylsulfonyl)ethyl} amino} imidazo[	୨୩୪
1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	୨୩୫
4-{8-[(azetidin-3-yl)methyl]amino]-6-phenoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cycl	୨୩୬
opropyl-2-methylbenzamide,	୨୩୭
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(4H-1,2,4-triazol-3-ylsul	୨୩୮
fanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୩୯
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methyl-1H-imidazol	୨୪୦
-2-yl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୪୧
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1H-imidazol-2-ylsulfan	୨୪୨
yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୨୪୩

N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇၄
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇၅
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇၆
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇၇
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3-hydroxy-3-methylbutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၇၈
N-cyclopropyl-4-[8-{[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၂၇၉
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၀
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၂၈၁
N-cyclopropyl-4-[8-{[(3,3-difluorocyclobutyl)methyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၂၈၂
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-ylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၄
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-2-ylsulfanyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၅
4-{6-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၂၈၆
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၇
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၈
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၂၈၉

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୦୬
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methoxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୦୮
4-{6-[(3-chlorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୩୧୦
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,4-difluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୧୨
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୧୪
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୧୬
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୧୮
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-4-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୨୦
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(3-isopropoxyphenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୨୨
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-4-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୨୪
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-4-ylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୨୬
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୨୮
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୩୦
4-{6-anilino-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	୩୩୨
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୩୩୪
N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	୩୩୬

N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၃၈
4-{6-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၃၉
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄၀
4-{6-[(4-chlorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၄၁
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄၂
4-{6-[(4-chlorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၄၃
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄၄
4-{6-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၄၅
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၄၆
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄၇
4-{6-[(3-chlorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၃၄၈
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၄၉
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[3-(propan-2-yloxy)phenoxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၃၅၀
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၅၁
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၅၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၅၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-isopropylphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၃၅၄
N-cyclopropyl-4-(6-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	၃၅၅

imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၀၃
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-methoxyphenyl)	၄၀၃
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၀၄
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-methoxyphenyl)	၄၀၅
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၀၆
4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	၄၀၇
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၀၈
4-{6-[(2-chloro-4-fluorophenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]	၄၀၉
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၁၀
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)a	၄၁၁
mino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၁၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)	၄၁၃
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၁၄
5-({3-[4-(cyclopropylcarbonyl)-3-methylphenyl]-8-[(2-hydroxy-2-	၄၁၅
methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)nicotinamide,	၄၁၆
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(pyrazin-2-ylsulfanyl)	၄၁၇
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၁၈
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(4-methyl-4H-1,2,4-	၄၁၉
triazol-3-yl)sulfanyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၂၀
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-(1H-pyrazol-5-yloxy)	၄၂၁
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၂၂
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(5-methyl-1H-	၄၂၃
pyrazol-3-yl)oxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၂၄
4-{6-[(2-amino-4-fluorophenyl)sulfanyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၄၂၅
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၄၂၆
N-cyclopropyl-4-{6-[2-methoxy-3-(propan-2-yl)phenoxy]-8-[(3,3,3-	၄၂၇
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၂၈
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-8-	၄၂၉
[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၄၃၀
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyrazin-2-ylsulfanyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)	၄၃၁
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၄၃၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-	၄၃၃

trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୩୧
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-[(3-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	୧୩୦
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୩୬
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୩୮
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-methoxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୩୯
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-methoxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୦
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୧
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୨
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୩
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୪
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(2-hydroxyphenyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୫
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୬
N-cyclopropyl-2-methyl-4-(6-{[3-(propan-2-yl)phenyl]amino}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)benzamide,	୧୧୭
N-cyclopropyl-4-(6-{[2-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	୧୧୮
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୯
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	୧୧୦
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	୧୧୧
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(pyridin-3-ylamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	୧୧୨

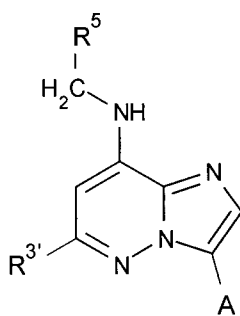
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl} benzamide,	၄၆၆
N-cyclopropyl-4-{6-[(6-fluoropyridin-3-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)	၄၆၇
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၆၈
N-cyclopropyl-4-{6-[2-hydroxy-3-(propan-2-yl)phenoxy]-8-[(3,3,3-	၄၆၉
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၇၀
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-	၄၇၁
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၇၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-	၄၇၃
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၇၄
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-4-	၄၇၅
ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl} benzamide,	၄၇၆
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(tetrahydro-2H-pyran-	၄၇၇
4-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၇၈
N-cyclopropyl-4-{8-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-6-[(3-hydroxyphenyl)	၄၇၉
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၈၀
N-cyclopropyl-4-{6-[(3,4-difluorophenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]	၄၈၁
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၈၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)	၄၈၃
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၄၈၄
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-fluoro-5-methylphenyl)sulfanyl]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)am	၄၈၅
ino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၈၆
N-cyclopropyl-4-{6-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]	၄၈၇
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၈၈
4-{6-[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]imidazo	၄၈၉
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide ,	၄၉၀
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-8-[(4,4,4-trifluorobutyl)amino]	၄၉၁
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၉၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-	၄၉၃
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၉၄
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-hydroxy-2-methylphenyl)amino]-8-[(3,3,3-	၄၉၅
trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၉၆
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-methoxyphenyl)amino]-8-[(4,4,4-	၄၉၇

trifluorobutyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၄၉၈
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo	၄၉၉
[1,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide ,	၅၀၀
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]	၅၀၁
imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၅၀၂
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(3-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1	၅၀၃
,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၅၀၄
N-cyclopropyl-4-{6-(4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyr	၅၀၅
idazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၀၆
N-cyclopropyl-4-{6-(4-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyrida	၅၀၇
zin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၀၈
N-cyclopropyl-4-{6-(2-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyrida	၅၀၉
zin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၁၀
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(2-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1	၅၁၁
,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၅၁၂
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[	၅၁၃
1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၁၄
4-(6-{[4-(acetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyri	၅၁၅
dazin-3-yl)-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၅၁၆
4-{6-(2-amino-3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-	၅၁၇
yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၅၁၈
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imi	၅၁၉
dazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၂၀
N-cyclopropyl-2-methyl-4-{6-(4-methylphenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1	၅၂၁
,2-b]pyridazin-3-yl}benzamide,	၅၂၂
N-cyclopropyl-4-{6-[(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imi	၅၂၃
dazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၂၄
N-cyclopropyl-4-{6-[(3-hydroxypyridin-4-yl)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo	၅၂၅
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၂၆
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)	၅၂၇
amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide ,	၅၂၈
N-cyclopropyl-4-[8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyr	၅၂၉
idazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၅၃၀
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluorophenoxy)-8-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}imidazo	၅၃၁
[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၅၃၂
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino]imidazo[1,2-b]pyri	၅၃၃
dazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၅၃၄

N-cyclopropyl-4-{8-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၃၀
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2-methoxyethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၃၇
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၃၈
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(1H-tetrazol-5-ylmethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၃၉
N-cyclopropyl-4-{8-[[2-(dimethylamino)-2-methylpropyl]amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၀
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[[2-methyl-2-(morpholin-4-yl)propyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၁
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[[2-(piperidin-1-yl)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၂
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၃
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၄
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၅
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၆
N-cyclopropyl-4-{8-[(2,2-difluoroethyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၇
N-cyclopropyl-4-{8-[[4-(dimethylamino)butyl]amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၈
N-cyclopropyl-4-{6-(3-fluorophenoxy)-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၄၉
4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(3,4-difluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၀၅၀
4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(4-chlorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၀၅၁
4-{8-[(2-amino-2-methylpropyl)amino]-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၀၅၂
4-[6-(4-chlorophenoxy)-8-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide,	၀၅၃

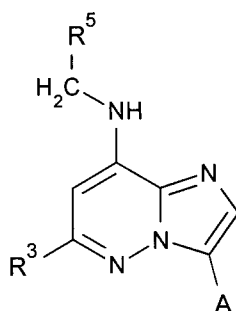
N-cyclopropyl-4-[8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၇၁
N-cyclopropyl-4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၇၂
N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide ,	၀၇၃
N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}-6-(pyridin-3-yloxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	၀၇၄
N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide ,	၀၇၅
N-cyclopropyl-4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၇၆
N-cyclopropyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၇၇
N-cyclopropyl-2-methyl-4-[8-(methylamino)-6-[2-(methylamino)phenoxy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]benzamide,	၀၇၈
N-cyclopropyl-4-{6-[(2-hydroxyphenyl)(methyl)amino]-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၇၉
N-cyclopropyl-4-{6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-2-methylbenzamide,	၀၈၀
N-cyclopropyl-4-[6-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၁
N-cyclopropyl-4-[6-(3-fluoro-4-methoxyphenoxy)-8-(methylamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၂
N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၃
N-cyclopropyl-4-[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၄
N-cyclopropyl-4-(6-[(2-hydroxyphenyl)(methyl)amino]-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	၀၈၅
N-cyclopropyl-4-[6-(3,4-difluorophenoxy)-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၆
N-cyclopropyl-4-(6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-8-{[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-2-methylbenzamide,	၀၈၇
N-cyclopropyl-4-[6-(2,3-difluorophenoxy)-8-{[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-methylbenzamide,	၀၈၈

- ٦٠٧ 4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]imidazo
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide, ٦٠٨
- ٦٠٩ 4-{8-[(azetidin-3-ylmethyl)amino]-6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)imidazo
[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-methylbenzamide, ٦١٠
- ٦١١ 4-{8-[(3-aminopropyl)amino]-6-(3-fluorophenoxy)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-N
-cyclopropyl-2-methylbenzamide. ٦١٢
- ١ ٣- طريقة method لتحضير مركب compound طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى
- ٢ ٢، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة IV:



IV

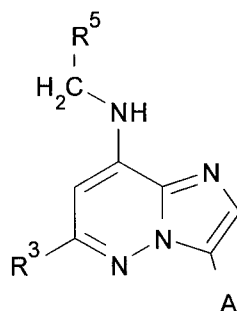
- ٣ ٤
- ٥ التي فيها A، و R⁵ هما حسب التحديد للصيغة العامة I طبقا لأي عنصر من عناصر الحماية
- ٦ ١ إلى ٢، و R³ هو مجموعة تاركة؛
- ٧ ليتفاعل مع المركب من الصيغة العامة IVa:
- ٨ R³-Y
- ٩ IVa
- ١٠ التي فيها يكون R³ حسب التحديد للصيغة العامة I طبقا لأي عنصر من عناصر الحماية ١
- ١١ إلى ٢، ويكون Y هو بديل يستبدل في تفاعل الاقتران، مثل ذرة hydrogen، أو مجموعة
- ١٢ boronic acid، أو مجموعة boronic ester، على سبيل المثال؛
- ١٣ بذلك يعطي مركب من الصيغة I:



I ١٤
١٥

١٦ التي فيها A، R³ و R⁵ هم حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١
١٧ إلى ٢.

١ ٤- طريقة method لتحضير مركب compound طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى
٢ ٢، تشمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة Ia:



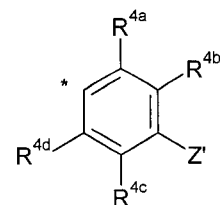
Ia

٣

٤

٥ التي فيها R³ و R⁵ حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢؛

٦ ويكون A' هو



٧

٨ حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛ R⁴ᵃ، R⁴ᵇ، R⁴ᶜ و R⁴ᵈ هم
٩ حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢، ويمثل Z'
١٠ مجموعة تنتقى من:

١١ -C(=O)OH، -C(=S)OH، -C(=O)O-(C₁-C₆-alkyl) أو -C(=S)O-(C₁-C₆-alkyl)؛

١٢ ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة Ib:

٥٨٨



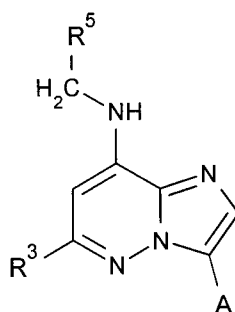
١٣

Ib

١٤

١٥ التي فيها R^2 حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢، بذلك

١٦ يعطي، أثناء إزالة الحماية الاختيارية، مركب من الصيغة العامة I:



I

١٧

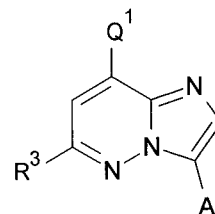
١٨

١٩ التي فيها R^3 ، R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١

٢٠ إلى ٢.

١ -٥ طريقة method لتحضير مركب compound طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى

٢، تشتمل الطريقة المذكورة على خطوة السماح للمركب الوسيط من الصيغة العامة VII:



VII

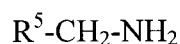
٣

٤

٥ التي فيها يكون R^3 و A حسب التحديد للصيغة العامة I، في أي واحد من عناصر الحماية ١

٦ إلى ٢، ويكون Q^1 هو مجموعة تاركة

٧ ليتفاعل مع مركب من الصيغة العامة VIIa:



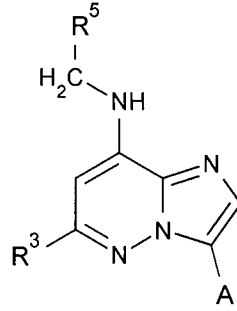
٨

VIIa

٩

١٠ التي فيها يكون R^5 حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢،

١١ بذلك يعطي، أثناء إزالة الحماية الاختيارية، مركب من الصيغة العامة I:



I

- ١٢
١٣
١٤ التي فيها R^3 ، R^5 و A هم حسب التحديد للصيغة العامة I في أي واحد من عناصر الحماية ١
١٥ إلى ٢.
١ -٦ تركيبة دوائية pharmaceutical composition تشمل مركب compound طبقاً لأي واحد
٢ من عناصر الحماية ١ إلى ٢ ومادة مخففة diluent أو مادة حاملة carrier مقبولة دوائياً.
١ -٧ اتحاد دوائي يشمل:
٢ - مركب واحد أو أكثر طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢؛ و
٣ - عامل واحد أو أكثر منتقى من: taxane ؛ epothilone ؛ Mitoxantrone ؛
٤ Doxorubicin ؛ Vincristin ؛ Vinblastin ؛ Estramustin ؛ Dexamethasone ؛ Prednisolone ؛
٥ Etoposide ؛ Bleomycin ؛ Daunorubicin ؛ Idarubicin ؛ Adriamycin ؛
٦ 5-Fluorouracil ؛ Melphalan ؛ Procarbazine ؛ Ifosfamide ؛ Cyclophosphamide ؛
٧ 2-Chloro-2'-deoxyadenosine ؛ Ara-C ؛ Cytarabine ؛ Fludarabine ؛ Capecitabine ؛
٨ Thioguanine ؛ مضاد androgen ؛ Bortezomib ؛ مشتق platinum ؛ Chlorambucil ؛
٩ Methotrexate ، و Rituximab .