

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023420**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.06.30

(21) Номер заявки
201390339

(22) Дата подачи заявки
2011.09.06

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

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИДАЗИНЫ**

(31) **10176134.4; 11075022.1; 11170771.7;
11170775.8**

(32) **2010.09.10; 2011.02.04; 2011.06.21;
2011.06.21**

(33) **EP**

(43) **2013.09.30**

(86) **PCT/EP2011/065368**

(87) **WO 2012/032031 2012.03.15**

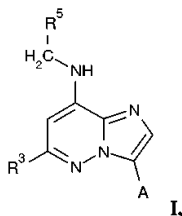
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР ИНТЕЛЛЕКТУЭЛЬ
ПРОПЕРТИ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Клар Ульрих, Коппитц Маркус,
Яутелат Рольф, Коземунд Дирк,
Больмани Рольф, Линау Филипп,
Зимайстер Герхард, Венгнер Антье
Маргрет (DE)**

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) **WO-A1-2011013729
WO-A2-2007038314**

(57) Изобретение касается замещенных соединений имидазопиридазина общей формулы I



в которой R^3 , R^5 и A имеют значения, как определено в формуле изобретения, способов приготовления указанных соединений, фармацевтических композиций и комбинаций, содержащих указанные соединения, и применения указанных соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными ингредиентами.

B1**023420****023420****B1**

Изобретение относится к соединениям замещенных имидазопиридазинов по общей формуле I, в соответствии с описанием и определением в настоящем документе, к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям и комбинациям, в состав которых входят указанные соединения, к применению указанных соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, а также к промежуточным соединениям, которые используются при получении указанных соединений.

Предпосылки к созданию изобретения

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые обладают ингибирующей активностью против Mps-1 (монополярное веретено 1) киназы (также известной как тирозинтреонинкиназа, ТТК). Mps-1 - это серин-треонин киназа двойной специфичности, которая играет ключевую роль при активации митотической контрольной точки (которая также известна как точка сборки веретена), таким образом обеспечивая правильное хромосомное расщепление в ходе митоза [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]. При делении каждой клетки должно быть обеспечено равное разделение реплицирующихся хромосом на две дочерние клетки. После начала митоза хромосомы прикрепляются посредством своих кинетохоров к микротрубочкам аппарата веретена. Митотическая контрольная точка - это механизм контроля, который активен, пока присутствуют неприкрепленные кинетохоры, и который не позволяет митозным клеткам входить в анафазу, и, таким образом, деление клеток не может завершиться с хромосомами с неприсоединенными кинетохорами. [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. После того, как будет осуществлено соответствующее биполярное прикрепление всех кинетохоров к митотическому веретену, механизм контрольной точки отключается, клетка входит в анафазу, и митоз продолжается. Митотическая контрольная точка состоит из сложной сети нескольких незаменимых белков, включая представителей семейств MAD (mitotic arrest deficient, MAD 1-3) и Bub (Budding uninhibited by benzimidazole, Bub 1-3), моторный протеин CENP-E, Mps-1 киназу, а также многие другие компоненты, многие из которых имеют повышенный уровень экспрессии в пролиферирующих клетках (например, раковых клетках) и тканях [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. Принципиально значимая роль активности Mps-1 киназы в системе сигналов митотической контрольной точки была продемонстрирована сайленсингом малых РНК, образующих шпильки, химической генетикой, а также химическими ингибиторами Mps-1 киназы [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].

Существует достаточно много доказательств того, что сниженная и неполная функция митотической контрольной точки связана с анеуплоидией и образованием опухолей [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. Напротив, было замечено, что полное подавление митотической контрольной точки приводило к неправильной сегрегации хромосом и к индукции апоптоза в опухолевых клетках [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]. Следовательно, подавление митотической контрольной точки путем фармакологического подавления Mps-1 киназы или других компонентов митотической контрольной точки представляет собой новый подход к лечению пролиферативных заболеваний, включая лечение плотных опухолей, таких как карциномы и саркомы, а также лейкоз и лимфолейкозов или других расстройств, связанных с неконтролируемой пролиферацией клеток.

Известные антимиотические лекарственные вещества, такие как алкалоиды барвинка, таксаны или эпотилоны, активируют точку сборки веретена, индуцируя митотический блок путем стабилизации, либо дестабилизации динамики микротрубочек. Этот блок предотвращает разделение сестринских хроматид с образованием двух дочерних клеток. Продолжительный митотический блок приводит клетку либо к выходу из митоза без цитокинеза, либо к митотической катастрофе, что к смерти клетки.

Напротив, ингибиторы Mps-1 индуцируют инактивацию точки сборки веретена, в результате чего происходит ускорение процесса митоза клеток, что приводит к неправильной сегрегации хромосом и, в конечном счете, к смерти клетки.

Эти результаты исследований означают, что ингибиторы Mps-1 должны иметь терапевтическое значение при лечении у теплокровного животного, такого как человек, пролиферативных форм болезней, которые связаны с процессами повышенной неконтролируемой пролиферации клеток, таких как, например, рак, воспаление, артрит, вирусные заболевания, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания или грибковые заболевания.

Следовательно, ингибиторы Mps-1 представляют собой соединения, имеющие значение при осуществлении возможных методов лечения, в качестве отдельных активных соединений или в сочетании с другими лекарственными веществами.

Специалистам известны различные соединения, демонстрирующие ингибирующую активность в отношении Mps-1 киназы. В документе WO 2010/124826A1 раскрыты соединения замещенных имидазохиноксалинов в качестве ингибиторов Mps-1 киназы или ТТК. В документе WO 2011/026579A1 раскрыты замещенные аминихиноксалины в качестве ингибиторов Mps-1 киназы. В WO 2011/063908A1, WO

2011/064328A1, а также WO 2011/063907 A1 раскрыты производные триазолопиридина в качестве ингибиторов Mps-1 киназы.

Специалистам известно о возможности использования производных имидазопиридазина для лечения или профилактики различных заболеваний.

WO 2007/038314 A2 (Bristol-Myers Squibb Company) касается конденсированных гетероциклических соединений, которые могут использоваться в качестве модуляторов киназы, включая модулирование MK2. В частности, WO 2007/038314 A2 касается имидазо[1,2-b]пиридазинов.

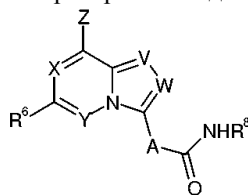
Опубликованная патентная заявка США US 2008/0045536 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) таким же образом относится к конденсированным гетероциклическим соединениям, которые могут использоваться в качестве модуляторов киназы, включая модулирование MK2. В частности, он относится к имидазо[1,2-b]пиридазинам.

WO 2010/042699 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) относится к конденсированным гетероциклическим соединениям, которые могут использоваться в качестве модуляторов киназы, в частности для модулирования CK2. В частности, WO 2010/042699 A1 относится к имидазо[1,2-b]пиридазинам, которые в положении 3 замещаются нитрильной группой.

WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) относится к гетероциклическим соединениям, которые могут использоваться в качестве ингибиторов киназы MEK. В частности, WO 2007/025090 A2 относится, в числе прочего, к имидазо[1,2-b]пиридазинам.

WO 1998/08847 A1 (Pfizer, Inc.) относится к гетероциклическим соединениям, которые могут использоваться в качестве антагонистов кортиколиберина (кортикотропин-высвобождающего гормона, CRF (CRH)). В частности, патент WO 1998/08847 A1 относится, в числе прочего, к имидазо[1,2-b]пиридазинам.

В WO 2011/013729A1 раскрыты конденсированные производные имидазола в качестве ингибиторов Mps-1. Среди раскрытых конденсированных производных имидазола также раскрыты имидазо[1,2-b]пиридазины. Например, в WO 2011/013729A1 раскрыты соединения по формуле C1



C1,

где (X, Y, V, W) - это (-N=, =CR¹- =N-, -CR⁷=), (-CR²=, =N-, =N-, -CR⁷=), (-N=, =CR¹- =N-, -N=) или (-N=, =CR¹-, -O-, -N=);

R⁸ представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил;

Z представляет собой группу, представленную формулой -NR³R⁴ или группу, представленную формулой -OR⁵;

A представляет собой кольцо замещенного или незамещенного ароматического углеводорода, кольцо замещенного или незамещенного ароматического гетероциклического соединения, кольцо замещенного или незамещенного неароматического углеводорода или кольцо замещенного или незамещенного неароматического гетероциклического соединения;

R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой разнообразные заместители (см. WO 2011/013729A1, например, п.1 формулы изобретения).

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием и определением в настоящем документе, демонстрируют сильную активность при ингибировании Mps-1 и проявляют высокую метаболическую устойчивость.

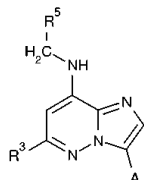
В уровне техники, описанном выше, не описаны соединения имидазопиридазина по пп.1-2 формулы изобретения или их стереоизомеры, или соли, или смеси этих соединений, в соответствии с описанием и определением в настоящем документе, здесь и далее именуемые "соединения по настоящему изобретению"; также не описана их фармакологическая активность и устойчивость. Также было обнаружено (и это составляет основу настоящего изобретения), что указанные соединения по настоящему изобретению имеют неожиданные полезные свойства.

В частности, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения по настоящему изобретению эффективно подавляют Mps-1 киназу, и, следовательно, могут быть использованы для лечения или профилактики различных заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, или заболеваний, которым сопутствует неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция, в частности, заболеваний, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве Mps-1 киназы, таких заболеваний, как, например, гематологиче-

ские опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

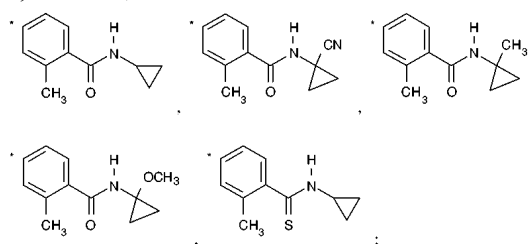
Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения по общей формуле I



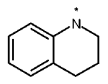
I,

где A выбрано из группы, состоящей из



где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;

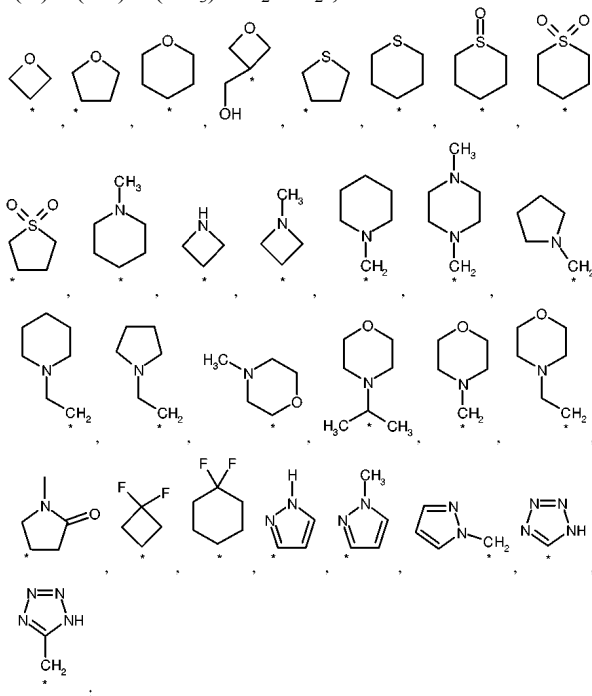
R³ представляет собой группу, выбранную из фенил-X-, хинолин-X-, пиридил-X-, тиенил-X, пиранил-X-, имидазил-X-, триазил-X-, пиразил-X- и



где указанная группа при необходимости замещена, одинаково или различно, 1, 2, 3, 4 или 5R⁷-группами;

R^5 выбрано из группы, состоящей из

H, (CH₃)₂CH-, CHF₂-, CF₃-, CF₃-CH₂-, CF₃-CH₂-CH₂-, CF₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, HO-C(CH₃)₂-, HO-C(CH₃)₂CH₂-, HO-CH₂-CH(OH)-, H₃C-O-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-, H₂N-C(CH₃)₂-, (CH₃)₂N-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, NC-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-CH₂-, H₂N-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂N-C(=O)-CH₂-, H₃C-N(H)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-,



где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;
 R^6 , R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или C_1 - C_6 -алкилгруппу,
 R^7 представляет собой атом водорода или галогена или HO -, $-CN$, C_1 - C_6 -алкокси-, C_1 - C_6 -алкил-, гало- C_1 - C_6 -алкил-, HO - C_1 - C_6 -алкил-, H_2N - C_1 - C_6 -алкил-, C_2 - C_6 -алкенил, 3-7-членный гетероциклоалкил-, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)R^6$ или $-SR^6$ -группы;

X представляет собой $S(=O)_p$, O , NR^6 , $CR^{6a}R^{6b}$ или $C=CR^{6a}R^{6b}$; p означает целое число 0, 1 или 2; или его стереоизомер или его соль, или их смесь.

Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям и комбинациям, в состав которых входят указанные соединения, к применению указанных соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, а также к промежуточным соединениям, которые используются при получении указанных соединений.

Подробное описание изобретения

Термины, употребляемые по тексту настоящего документа, предпочтительно имеют следующие значения.

Под термином "атом галогена" или "гало-" следует понимать атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно, атом фтора, хлора, брома или йода.

Под термином " C_1 - C_6 -алкил" следует предпочтительно понимать группу линейного или разветвленного, насыщенного, одновалентного углеводорода с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил-группу, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атомов углерода (" C_1 - C_4 -алкил"), например, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутильная группа, в особенности, 1, 2 или 3 атомов углерода (" C_1 - C_3 -алкил"), например, метил, этил, n -пропил- или изопропильная группа.

Под термином "гало- C_1 - C_6 -алкил" следует предпочтительно понимать группу линейного или разветвленного, насыщенного, одновалентного углеводорода, где термин " C_1 - C_6 -алкил" следует понимать, в соответствии с определением выше, и где один или более атомов водорода идентично либо различно замещены атомом галогена, т.е. один атом галогена независим от другого. В частности, указанный атом галогена является фтором. Указанной гало- C_1 - C_6 -алкил-группой является, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, или $-CH_2CF_3$.

Под термином " C_1 - C_6 -алкокси" следует предпочтительно понимать группу линейного или разветвленного, насыщенного, одновалентного углеводорода по формуле $-O$ - C_1 - C_6 -алкил, где термин " C_1 - C_6 -алкил" следует понимать, в соответствии с определением выше, например, метокси, этокси, n -пропокси, изопропокси, n -бутокси, изобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, изопентокси или n -гексокси группу, или изомер этих соединений.

Под термином "гало- C_1 - C_6 -алкил" следует предпочтительно понимать линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C_1 - C_6 -алкоксигруппу, в соответствии с описанием, приведенным выше, и где один или более атомов водорода идентично либо различно замещены атомом галогена, одним или несколькими атомами галогена. В частности, указанный атом галогена является фтором. Указанной гало- C_1 - C_6 -алкокси-группой является, например, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ или $-OCH_2CF_3$.

Под термином " C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил" следует предпочтительно понимать линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C_1 - C_6 -алкилгруппу, в соответствии с описанием, приведенным выше, где один или более атомов водорода идентично либо различно замещены C_1 - C_6 -алкокси-группой, в соответствии с описанием, приведенным выше, например, метоксиалкил, этоксиалкил, пропилоксиалкил, изопропоксиалкил, бутоксиалкил, изобутоксиалкил, трет-бутоксиалкил, втор-бутоксиалкил, пентилоксиалкил, изопентилоксиалкил или гексилоксиалкилгруппу, или изомер этих соединений.

Под термином "гало- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил" следует предпочтительно понимать линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкилгруппу, в соответствии с описанием, приведенным выше, где один или более атомов водорода идентично либо различно замещены атомом галогена, одним или несколькими атомами галогена. В частности, указанный атом галогена является фтором. Указанной гало- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкилгруппой является, например, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, или $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

Под термином " C_2 - C_6 -алкенил" следует предпочтительно понимать группу линейного или разветвленного, одновалентного углеводорода, которая содержит одну или несколько двойных связей и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода (" C_2 - C_3 -алкенил"), при этом необходимо также понимать, что в случае, когда указанная алкенильная группа содержит более одной двойной связи, то указанные двойные связи могут быть изолированы друг от друга или сопряжены друг с другом. Указанная алкенильная группа является, например, винил, аллил, (E)-2-метилвинил, (Z)-2-метилвинил, гомоаллил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, (E)-бут-1-енил, (Z)-бут-1-енил, пент-4-енил, (E)-

пент-3-енил, (Z)-пент-3-енил, (E)-пент-2-енил, (Z)-пент-2-енил, (E)-пент-1-енил, (Z)-пент-1-енил, гекс-5-енил, (E)-гекс-4-енил, (Z)-гекс-4-енил, (E)-гекс-3-енил, (Z)-гекс-3-енил, (E)-гекс-2-енил, (Z)-гекс-2-енил, (E)-гекс-1-енил, (Z)-гекс-1-енил, изопропенил, 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, (E)-1-метилпроп-1-енил, (Z)-1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, (E)-2-метилбут-2-енил, (Z)-2-метилбут-2-енил, (E)-1-метилбут-2-енил, (Z)-1-метилбут-2-енил, (E)-3-метилбут-1-енил, (Z)-3-метилбут-1-енил, (E)-2-метилбут-1-енил, (Z)-2-метилбут-1-енил, (E)-1-метилбут-1-енил, (Z)-1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, (E)-3-метилпент-3-енил, (Z)-3-метилпент-3-енил, (E)-2-метилпент-3-енил, (Z)-2-метилпент-3-енил, (E)-1-метилпент-3-енил, (Z)-1-метилпент-3-енил, (E)-4-метилпент-2-енил, (Z)-4-метилпент-2-енил, (E)-3-метилпент-2-енил, (Z)-3-метилпент-2-енил, (E)-2-метилпент-2-енил, (Z)-2-метилпент-2-енил, (E)-1-метилпент-2-енил, (Z)-1-метилпент-2-енил, (E)-4-метилпент-1-енил, (Z)-4-метилпент-1-енил, (E)-3-метилпент-1-енил, (Z)-3-метилпент-1-енил, (E)-2-метилпент-1-енил, (Z)-2-метилпент-1-енил, (E)-1-метилпент-1-енил, (Z)-1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, (E)-3-этилбут-2-енил, (Z)-3-этилбут-2-енил, (E)-2-этилбут-2-енил, (Z)-2-этилбут-2-енил, (E)-1-этилбут-2-енил, (Z)-1-этилбут-2-енил, (E)-3-этилбут-1-енил, (Z)-3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, (E)-1-этилбут-1-енил, (Z)-1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, (E)-2-пропилпроп-1-енил, (Z)-2-пропилпроп-1-енил, (E)-1-пропилпроп-1-енил, (Z)-1-пропилпроп-1-енил, (E)-2-изопропилпроп-1-енил, (Z)-2-изопропилпроп-1-енил, (E)-1-изопропилпроп-1-енил, (Z)-1-изопропилпроп-1-енил, (E)-3,3-диметилпроп-1-енил, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енил, 1-(1,1-диметилэтил)этилен, бута-1,3-диенил, пента-1,4-диенил, гекса-1,5-диенил или метилгексадиенил группой. В частности, указанная группа является винильной или аллильной группой.

Под термином "C₂-C₆-алкинил" следует предпочтительно понимать группу линейного или разветвленного, одновалентного углеводорода, которая содержит одну или несколько тройных связей и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода ("C₂-C₃-алкинил"). Указанная C₂-C₆-алкинильная группа является, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил, 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил-группой. В частности, указанная алкинильная группа является этинил, проп-1-инил или проп-2-инил-группой.

Под термином "C₃-C₆-циклоалкил" следует понимать кольцо насыщенного, одновалентного, моно- или бициклического углеводорода, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил"). Указанная C₃-C₆-циклоалкильная группа является, например, кольцом моноциклического углеводорода, например, кольцом циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила или кольцом бициклического углеводорода.

Под термином "C₄-C₈-циклоалкенил" следует понимать, предпочтительно, кольцо одновалентного, моно- или бициклического углеводорода, которое содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и одну, две, три или четыре двойные связи, сопряженные или не сопряженные, насколько позволяет размер указанного циклоалкенильного кольца. Указанная C₄-C₈-циклоалкенильная группа является, например, кольцом моноциклического углеводорода, например, кольцом циклобутенила, циклопентенила или циклогексена или кольцом бициклического углеводорода, например, кольцом циклооктадиенила.

Под термином "3-7-членный гетероциклоалкил" следует понимать кольцо насыщенного, одновалентного, моно- или бициклического углеводорода, которое содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и одну или несколько групп с гетероатомом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода или C₁-C₆-алкил- или гало-C₁-C₆-алкилгруппу; возможно, чтобы указанная гетероциклоалкильная группа присоединялась к остальной молекуле с помощью любого из атомов углерода или, при наличии, атома азота.

В частности, указанный 3-7-членный гетероциклоалкил может содержать 2, 3, 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько вышеупомянутых групп с гетероатомом ("3-7-членный гетероциклоалкил"), более конкретно, указанный гетероциклоалкил может содержать 4 или 5 атомов углерода одну или несколько вышеупомянутых групп с гетероатомом ("5-6-членный гетероциклоалкил").

В частности (но не исключительно), указанный гетероциклоалкил может быть 4-членным кольцом, таким как ацетидинил, оксетанил, или 5-членным кольцом, таким как тетрагидрофуранил, диоксолинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пирролинил, или 6-членным кольцом, таким как тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил или тритианил, или 7-членным кольцом, таким как кольцо диазепанила, например. В некоторых случаях указанный гетероциклоалкил может быть бензоконденсированным.

Такой гетероцикл может быть бициклическим, таким как, (не исключительно), 5,5-членное кольцо, например, гексогоидроциклопента-[с]пиррол-2(1H)-ил) кольцо, или 5,6-членное бициклическое кольцо, например, гексогоидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил) кольцо.

Как было указано выше, указанное кольцо, содержащее атом азота, может быть частично ненасыщенным, т.е. может содержать одну или несколько двойных связей, таких как, помимо прочего, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 4H-[1,3,4]тиадизинил, 4,5-дигидрооксазолил или 4H-[1,4]тиазинил) кольцо, например, или оно может быть бензоконденсированным, таким как, помимо прочего, дигидроизохинолинное кольцо, например.

Под термином "4-8-членный гетероциклоалкенил" следует понимать кольцо ненасыщенного, одновалентного, моно- или бициклического углеводорода, которое содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и одну или несколько групп с гетероатомом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода или C₁-C₆-алкил- или гало-C₁-C₆-алкилгруппу; возможно, чтобы указанная гетероциклоалкенильная группа присоединялась к остальной молекуле с помощью любого из атомов углерода или, при наличии, атома азота. Примеры указанных гетероциклоалкенилов могут содержать одну или несколько двойных связей, например, 4H-пиранил, 2H-пиранил, 3H-диазириинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, [1,3]диоксолил, 4H-[1,3,4]тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротииофенил, 2,3-дигидротииофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4H-[1,4]тиазинил) группы или они могут быть бензо-соединенными.

Под термином "арил" следует предпочтительно понимать кольцо одновалентного, ароматического или частично ароматического, моно- или бициклического или трициклического углеводорода, которое содержит 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода ("C₆-C₁₄-арил"-группа), в частности, кольцо, которое содержит 6 атомов углерода ("C₆-арил"-группа), например, фенильную группу или бифенильную группу, или кольцо, которое содержит 9 атомов углерода ("C₉-арил"-группа), например, инданильную или инденильную групп, или кольцо, которое содержит 10 атомов углерода ("C₁₀-арил"-группа), например, тетралинил-группу или дигидронафтил или нафтилгруппу, или кольцо, которое содержит 13 атомов углерода, ("C₁₃-арил"-группа), например, флуоренилгруппу, или кольцо, которое содержит 14 атомов углерода, ("C₁₄-арил"-группа), например, антралинилгруппу.

Под термином "гетероарил" предпочтительно понимается система моновалентного моноциклического, бициклического или трициклического ароматического углеводородного кольца с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомами кольца ("5-14-членный гетероарил"-группа), в частности, с 5 или 6 или 9 или 10 атомами, и которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, который может быть идентичным или отличным, причем таким гетероатомом может быть, например, атом кислорода, азота или серы, и, в дополнение, в каждом случае, может быть бензоконденсирован. В частности, гетероарил выбран из тиенила, фуранила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиазолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4H-пиазолила и т.д., и бензопроизводные этих соединений, такие как, например, бензофуранил, бензотииенил, бензооксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриаголил, индазолил, индолил, изоиндолил, и т.д.; или пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, и т.д., и бензопроизводные этих соединений, такие как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, и т.д.; или азацинил, индолизинил, пуринил, и т.д., и бензопроизводные этих соединений; или циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтипиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, ксантенил или оксепинил, и т.д.

Как правило, если не указано иное, гетероарильные радикалы или гетероарил-радикалы включают все возможные изомерные формы этих соединений, например, позиционные изомеры этих соединений. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, приведенного для иллюстрирования выше-сказанного, термин "пиридинил" или "пиридинил" включает пиридин-2-ил, пиридин-2-ил-ен, пиридин-3-ил, пиридин-3-ил-ен, пиридин-4-ил и пиридин-4-ил-ен; или термин "тиенил" или "тиенилен" включает тиен-2-ил, тиен-2-ил-ен, тиен-3-ил и тиен-3-ил-ен.

Под термином "C₁-C₆", при использовании по всему тексту настоящего документа, например, в контексте определения "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₆-галоалкил", "C₁-C₆-алкокси", или "C₁-C₆-галоалкокси", следует понимать алкильную группу с определенным количеством атомов углерода: 1-6 атомов углерода, т.е. 1, 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₁-C₆" следует интерпретировать как любое подмножество, содержащееся в нем, например, C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; в частности, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; более конкретно, C₁-C₄; в случае "C₁-C₆-галоалкила" или "C₁-C₆-галоалкокси", еще более конкретно, C₁-C₂.

Точно так же, здесь, под термином "C₂-C₆", при использовании по всему тексту настоящего документа, например, в контексте определения "C₂-C₆-алкенил", и "C₂-C₆-алкинил", следует понимать алкенильную или алкинильную группу с определенным количеством атомов углерода: 2-6 атомов углерода, т.е. 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₂-C₆" следует интерпретировать как любое подмножество, содержащееся в нем, например, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; в частности, C₂-C₃.

Кроме того, здесь, под термином "C₃-C₆", при использовании по всему тексту настоящего докумен-

та, например, в контексте определения "C₃-C₆-циклоалкил", следует понимать циклоалкильную группу с определенным количеством атомов углерода: 3-6 атомов углерода, т.е. 3, 4, 5, или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₃-C₆" следует интерпретировать как любое подмножество, содержащееся в нем, например, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; в частности, C₃-C₆.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода заменены набором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена, и что замещение приводит к получению химически стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или других групп, которые могут изменяться, допустимы только в том случае, если в результате таких комбинаций получаются устойчивые соединения.

Термин "в некоторых случаях замещенный" означает возможность замещения указанными группами, радикалами или частями молекулы.

Под термином "заместитель кольцевой системы" понимается заместитель, прикрепленный к системе ароматического или неароматического кольца, который, например, замещает доступный атом водорода в системе кольца.

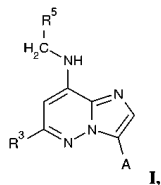
При использовании по тексту настоящего документа термин "уходящая группа" относится к атому либо группе атомов, которые отщепляются в ходе химической реакции от атома как стабильные частицы, унося связывающую электронную пару. Предпочтительно, уходящая группа выбрана из группы, включающей: гало-, в частности, хлор-, бром- или йод-, метансульфонилокси, p-толуенсульфонилокси, трифторметансульфонилокси, нафтафторбутан-сульфонилокси, (4-бром-бензол)сульфонилокси, (4-нитро-бензол)сульфонилокси, (2-нитро-бензол)-сульфонилокси, (4-изопропил-бензол)сульфонилокси, (2,4,6-три-изопропил-бензол)-сульфонилокси, (2,4,6-триметил-бензол)сульфонилокси, (4-третбутил-бензол)сульфонилокси, бензолсульфонилокси и (4-метокси-бензол)сульфонилокси.

При использовании по тексту настоящего документа, термин "один или несколько" означает "один, два, три, четыре или пять раз", более конкретно "один, два, три или четыре раза", еще более конкретно "один, два или три раза", еще более конкретно "один или два раза".

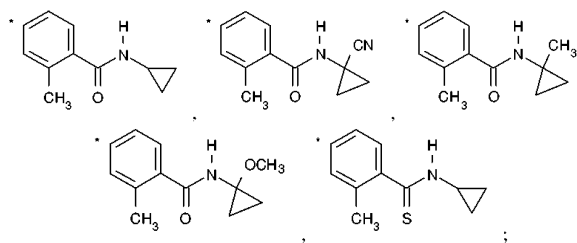
В случае если по тексту настоящего документа используется множественное число терминов: соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и других подобных терминов, под этим также подразумевается единичное соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат или другие подобные термины.

Под термином "устойчивое соединение" или "устойчивая структура" понимается соединение, которое является в достаточной степени устойчивым для того, чтобы быть выделенным из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и быть использованным при изготовлении эффективного лекарственного средства.

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение направлено на соединения по общей формуле I

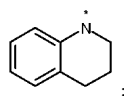


где A выбрано из группы, состоящей из



где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;

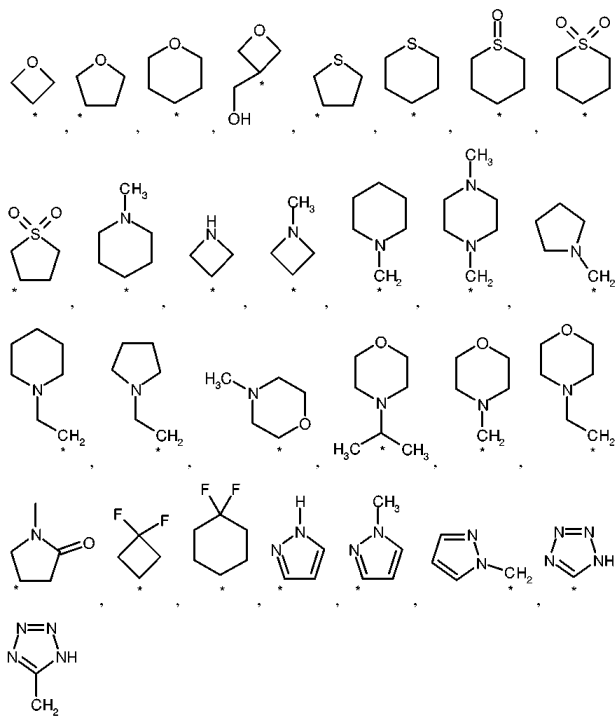
R³ представляет собой группу, выбранную из фенил-X-, хинолин-X-, пиридил-X-, тиенил-X-, пирозинил-X-, имидазил-X-, триазил-X-, пирозил-X- и



где указанная группа при необходимости замещена, одинаково или различно, 1, 2, 3, 4 или 5R⁷-группами;

R⁵ выбрано из группы, состоящей из

H, (CH₃)₂CH-, CHF₂-, CF₃-, CF₃-CH₂-, CF₃-CH₂-CH₂-, CF₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, HO-C(CH₃)₂-, HO-C(CH₃)₂-CH₂-, HO-CH₂-CH(OH)-, H₃C-O-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-, H₂N-C(CH₃)₂-, (CH₃)₂N-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-,

$$\begin{array}{l} \text{HO-S(=O)}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}, \quad \text{NC-CH}_2\text{-}, \quad \text{H}_3\text{C-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{-}, \quad \text{H}_3\text{C-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}, \quad \text{H}_2\text{N-C(=O)-CH}_2\text{-}, \\ (\text{CH}_3)_2\text{N-C(=O)-CH}_2\text{-}, \quad \text{H}_3\text{C-N(H)-C(=O)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}, \end{array}$$


где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;

R^6 , R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или C_1 - C_6 -алкилгруппу,

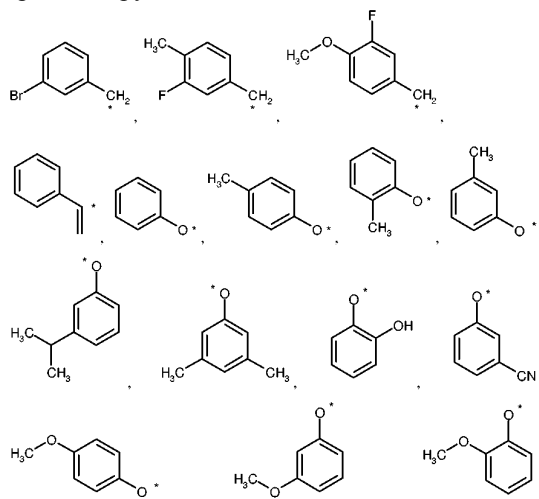
R⁷ представляет собой атом водорода или галогена или HO-, -CN, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкил-, гало-C₁-C₆-алкил-, HO-C₁-C₆-алкил-, H₂N-C₁-C₆-алкил-, C₂-C₆-алкенил, 3-7-членный гетероциклоалкил-, -C(=O)N(H)R^{6a}, -N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)R⁶ или -SR⁶-группу;

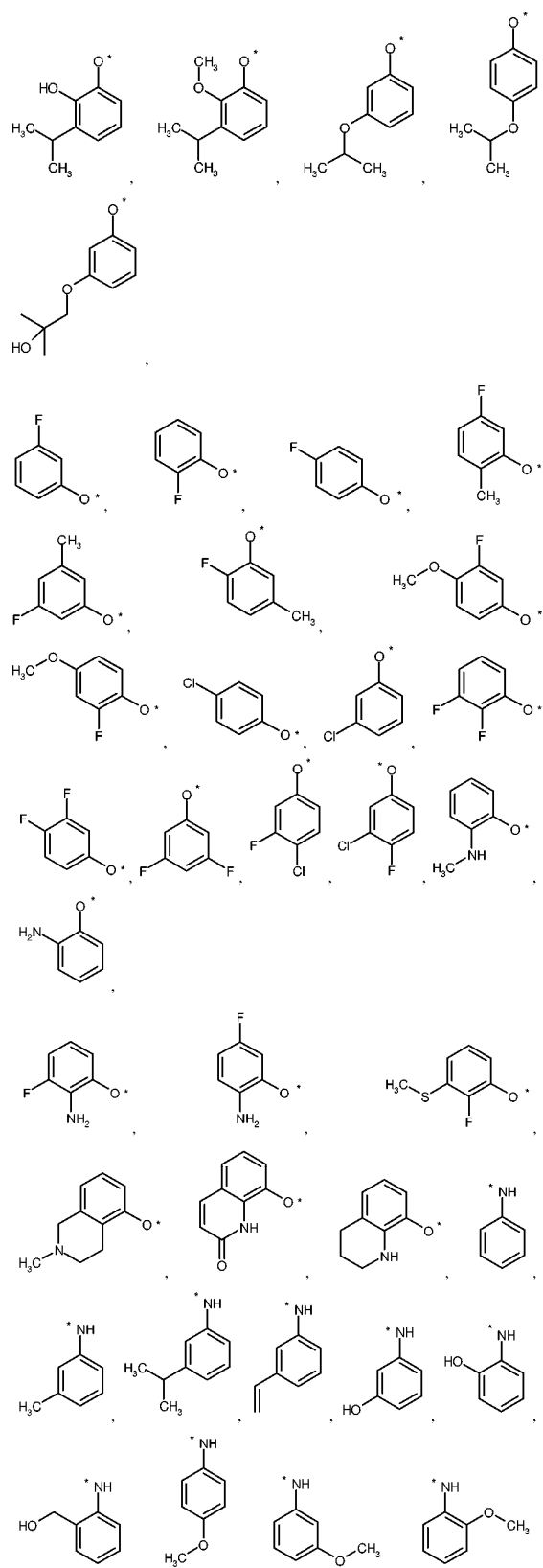
X представляет собой $S(=O)_p$, O, NR^6 , $CR^{6a}R^{6b}$ или $C=CR^{6a}R^{6b}$; p означает целое число 0, 1 или 2;

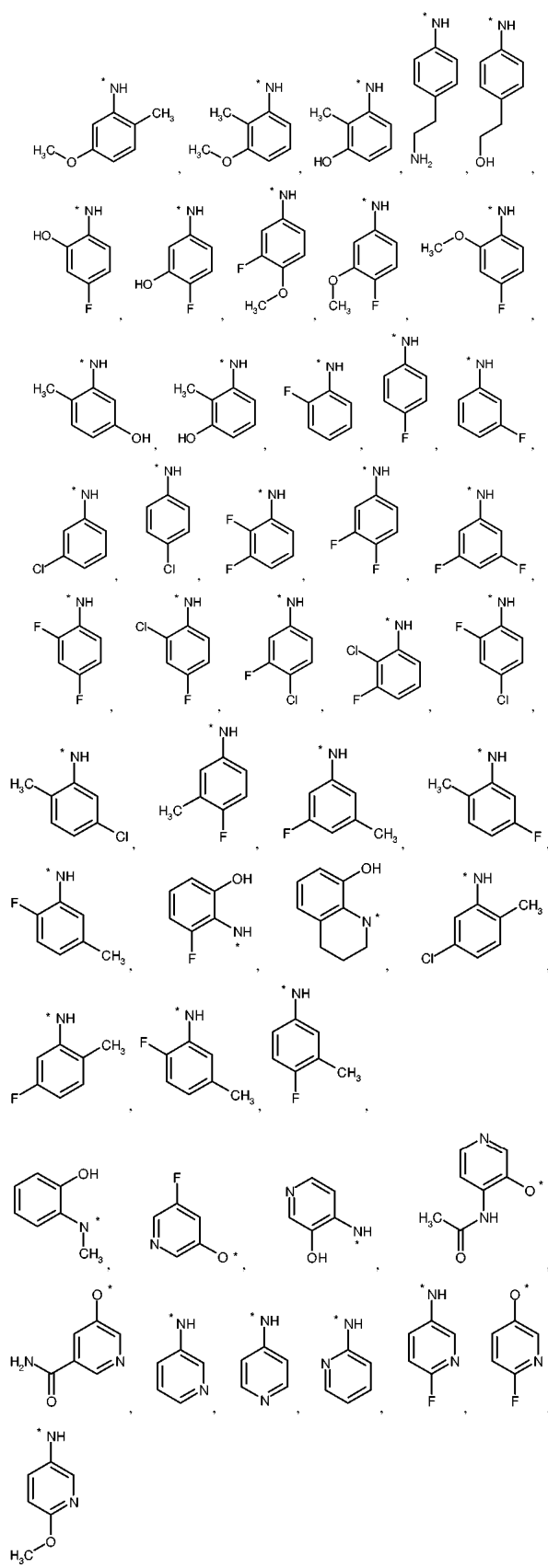
или его стереоизомер или его соль, или их смесь.

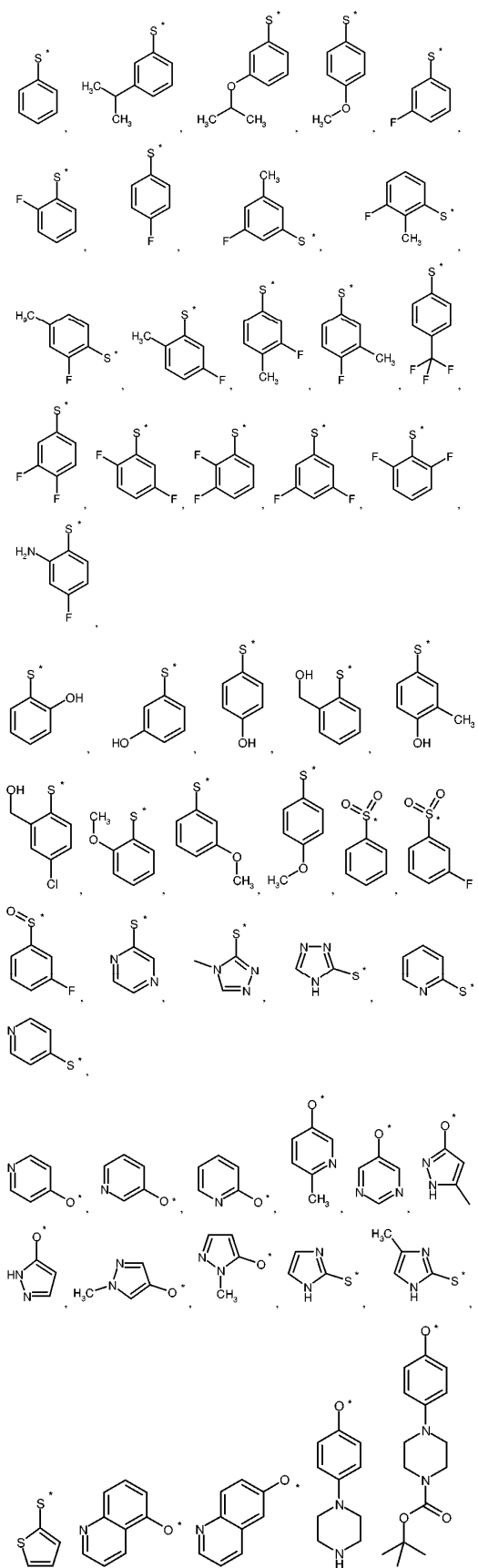
В предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где R³ в некоторых случаях замещено, одинаково или различно, 1 или 2 R⁷-группами.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где R^3 выбрано из группы, состоящей из

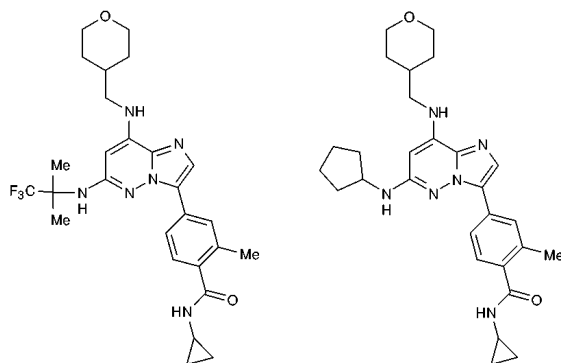








В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, как описано выше, где исключены следующие соединения (которые специально описаны в WO 2011/013729A1):



В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, относительно соединений по формуле I, как описано выше, R^5 представляет собой 1,1,1-трифторэтилгруппу.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где:

R^6 , R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или C_1 - C_6 -алкилгруппу.

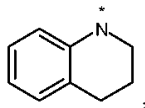
В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает $S(=O)$.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает $S(=O)_2$.

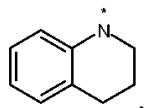
В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает O.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает NR^6 . Предпочтительно X означает NH или $N(CH_3)$. Более предпочтительно X означает NH.

Следует отметить, что в группе, например, по формуле: арил- NR^6 - или гетероарил- NR^6 -, заместители R^6 при необходимости могут присоединяться к арильному или гетероарильному кольцу, таким образом, вместе с атомом азота образуя гетероциклическое кольцо, соединенное с арильным или гетероарильным кольцом. Примером такой конденсированной кольцевой системы является группа:



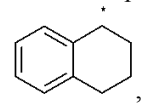
где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле. Другими словами, группа с формулой



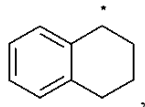
где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле, является примером арил-X-группы.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает $CR^{6a}R^{6b}$. Предпочтительно X означает CH_2 .

Следует отметить, что в группе, например, по формуле: арил- $CR^{6a}R^{6b}$ - или гетероарил- $CR^{6a}R^{6b}$ -, заместители R^{6a} и/или R^{6b} при необходимости могут присоединяться к арильному или гетероарильному кольцу, таким образом, образуя одно или несколько карбоциклических колец, соединенных с арильным или гетероарильным кольцом. Примером такой конденсированной кольцевой системы является группа:



где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле. Другими словами, группа с формулой



где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле, является примером арил-X-группы.

В еще одной предпочтительной форме выполнения изобретения изобретение относится к соединениям по формуле I, где X означает $C=CR^{6a}R^{6b}$. Предпочтительно X означает $C=CH_2$.

В одной из форм выполнения изобретения по вышеупомянутым аспектам изобретения изобретение

относится к соединениям по формуле I согласно любой из форм выполнения изобретения, приведенных выше, в форме стереоизомера, или соли этих соединений или их смесью или к самим стереоизомерам, или солям этих соединений.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится также к любой комбинации предпочтительных форм выполнения изобретения, описанных выше.

Некоторые примеры комбинаций приведены в настоящем документе ниже. Тем не менее, изобретение не ограничено этими комбинациями.

В документе WO 2011/013729A1 раскрыты величины IC_{50} для ингибирования Mps-1 (ТТК) для нескольких соединений по формуле C1, в соответствии с описанием, приведенным выше. Тем не менее, в документе WO 2011/013729A1 не раскрыто никакой информации о метаболической устойчивости соединений.

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, проявляют высокую ингибирующую активность, а также высокую метаболическую устойчивость.

В WO 2011/013729 A1 показано, что соединения по формуле C1, в соответствии с определением, приведенным выше, где R^8 представляет собой циклопропил-группу, являются предпочтительными, так как они в большинстве случаев проявляют повышенную ингибирующую активность в отношении Mps-1 киназы по сравнению с соединениями по формуле C1, где R^8 не представляет собой циклопропил-группу.

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения по формуле C1, где R^8 является скорее нециклической группой, чем циклоалкил-группой, проявляют более высокую метаболическую устойчивость. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения по формуле C1 проявляют особенно сильную ингибирующую активность в отношении Mps-1 киназы, если R^6 представляет собой арил-X- или гетероарил-X-группу, где X имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше.

Таким образом, комбинация R^8 , являющейся нециклической группой, и R^6 , являющейся арил-X- или гетероарил-X-группой, позволяет получить соединения с улучшенными ингибирующими и метаболическими свойствами.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится также к любой подкомбинации в пределах любых форм выполнения настоящего изобретения или аспектов настоящего изобретения относительно соединений по общей формуле I, описанных выше.

Настоящее изобретение охватывает соединения по общей формуле I, которые раскрыты в Экспериментальном разделе, ниже по тексту настоящего документа.

Соединения по настоящему изобретению могут включать один или несколько асимметричных центров, в зависимости от желательного места нахождения и природы различных заместителей. Асимметрические атомы углерода могут находиться в (R) или (S) конфигурации, в результате (в случае одного хирального центра) получают рацемические смеси или смеси диастереомеров (в случае нескольких асимметричных центров). В некоторых случаях асимметрия может присутствовать вследствие ограниченного вращения вокруг определенной связи, например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

Заместители на кольце могут также присутствовать в цис- или трансформах. Предполагается, что все такие конфигурации (включая энантиомеры и диастереомеры) также включены в объем настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями являются соединения, которые проявляют более предпочтительную биологическую активность. Отдельные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или смеси диастереомеров соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких веществ может производиться с использованием стандартных техник, известных специалистам.

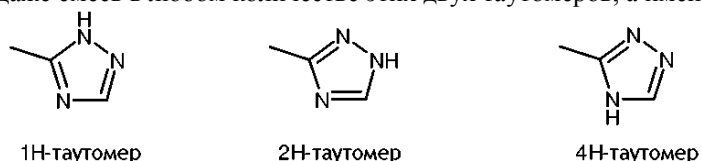
Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей стандартными методами, например, посредством образования диастереомерных солей путем обработки оптически активной кислотой или основанием или посредством расщепления через ковалентные стереоизомеры. Подходящими для этой цели кислотами являются, например, винная, диацетилвинная, дитолоуолвинная и камфорсульфоновая кислота. Разделение смеси диастереомеров на отдельные диастереомеры осуществляют на основе их физических и/или химических различий с использованием стандартных методов, известных специалистам, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Затем из отдельных диастереомерных солей выделяют оптически активные основания. Различные способы разделения оптических изомеров предусматривают использование хиральной хроматографии (например, хиральных колонок для ВЭЖХ), со стандартной дериватизацией или без стандартной дериватизации, оптимально выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Производителем подходящих хиральных ВЭЖХ-колонок является компания Diacel, например, помимо прочего, Chiracel OD и Chiracel OJ. Выбор таких колонок может быть осуществлен по стандартной методике. Также может использоваться ферментативное разделение с дериватизацией или дериватизации. Оптически активные соедине-

ния по настоящему изобретению могут также быть получены с помощью хирального синтеза с использованием оптически активных исходных материалов.

Для обозначения изомеров разных типов см. номенклатуру в разделе E номенклатурных правил ИЮПАК (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные стереоизомеры или смеси указанных стереоизомеров, в любом соотношении. Выделение отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера соединения по настоящему изобретению, может осуществляться с использованием любого подходящего метода, известного специалистам, такого, например, как хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

Также, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение по настоящему изобретению, содержащее часть пиразола как гетероарил-группу может существовать, например, как 1Н таутомер или 2Н таутомер или даже смесь в любом количестве этих двух таутомеров, либо часть триазола может существовать, например, как 1Н таутомер или 2Н таутомер или 4Н таутомер или даже смесь в любом количестве этих двух таутомеров, а именно:



Также, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются как соединения, где по меньшей мере один азот в соединениях по настоящему изобретению окислен. Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы или полиморфы соединений по настоящему изобретению, как отдельные полиморфы, так и смеси, содержащие несколько полиморфов, в любом соотношении.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, причем соединения по настоящему изобретению могут содержать полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, как структурный элемент кристаллической решетки соединений. Полярные растворители, в частности, вода, могут присутствовать как в стехиометрическом, так и в нестехиометрическом отношении. В случае использования стехиометрических сольватов, например, гидратов, возможно использование геми- (семи-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента-, и т.д. сольватов или гидратов.

В одной из форм выполнения изобретения по вышеупомянутым аспектам изобретения, изобретение относится к соединениям по формуле I, согласно любой из форм выполнения изобретения, приведенных выше, в форме стереоизомера, или соли этих соединений или их смесью или к самим стереоизомерам, или солям этих соединений.

Неожиданно было обнаружено, что указанные соединения по настоящему изобретению эффективно подавляют Mps-1 киназу, и, следовательно, могут быть использованы для лечения или профилактики различных заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, или заболеваний, которым сопутствует неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция, в частности, заболеваний, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве Mps-1 киназы, таких заболеваний, как, например, гематологические опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Следовательно, соединения по формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, предположительно полезны в качестве лечебных веществ.

Соответственно, в другой форме выполнения изобретения, настоящее изобретение направлено на соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, или на стереоизомеры, или соли этих соединений, в частности на фармацевтически применимые соли, или их смеси, которые могут быть использованы для лечения или профилактики различных заболеваний.

В еще одной форме выполнения изобретения настоящее изобретение предоставляет способ лечения заболеваний, связанных с процессами повышенной неконтролируемой пролиферации клеток пациента, нуждающегося в таком лечении, который состоит в применении эффективного количества соединения по общей формуле I.

Термин "лечение" или "терапия" используется по тексту настоящего документа в обычном значении, то есть означает помощь или уход за человеком с целью смягчения, снятия симптомов, облегчения, улучшения патологического состояния, борьбы с патологическим состоянием, вызванным заболеванием или расстройством, таким как, например, карцинома.

Термин "пациент" включает организмы, которые могут страдать от заболевания, связанного с пролиферацией клеток, или которым можно принести какую-либо пользу путем применения соединения по настоящему изобретению, такие, как, например, человек или другие животные. Предпочтительно, термин "человек" включает пациентов, страдающих от заболевания, связанного с пролиферацией клеток, или от состояния, связанного с таким заболеванием, или которые подвержены такому заболеванию или состоянию, согласно описанию в настоящем документе. Термин "другие животные" включает позвоночных животных, например, млекопитающих, таких как обезьяны, овцы, коровы, собаки, кошки и грызуны, например, мыши, и других животных, не относящихся к млекопитающим, таких как куры, амфибии, пресмыкающиеся и т.д.

Термины "заболевание, связанное с пролиферацией клеток" или "заболевание, связанное с процессами повышенной неконтролируемой пролиферации клеток" включает заболевания, при которых происходит нежелательная или неконтролируемая пролиферация клеток. Соединения по настоящему изобретению могут использоваться для профилактики, подавления, блокировки, снижения, уменьшения, контроля и т.д. пролиферации клеток и/или деления клеток и/или для стимуляции апоптоза. Этот способ включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту (включая млекопитающих, включая человека) некоторого количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически применимой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата или сольвата этого соединения, которое является эффективным для лечения или профилактики этого заболевания.

В еще одной форме выполнения изобретения настоящее изобретение направлено на соединения по общей формуле I или на стереоизомеры, или соли этих соединений, в частности на фармацевтически применимые соли, или их смеси, которые могут быть использованы для лечения или профилактики различных заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, в частности, заболеваний, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве пути митоген-активируемой протеинкиназы (MEK-ERK), более конкретно, таких заболеваний, когда неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция вызывают гематологические опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Настоящее изобретение также относится к применимым формам соединений, в соответствии с описанием в настоящем документе, таким как метаболиты, пропрепараты, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидролизуемые *in vivo*, и копреципитаты.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичным аддитивным солям с неорганической или органической кислотой соединения по настоящему изобретению. Например, see S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединений по настоящему изобретению может быть, например, кислотно-аддитивная соль соединения по настоящему изобретению, несущая атом азота, например, в цепи или в кольце, которая в достаточной степени является основной, такая, как кислотно-аддитивная соль неорганической кислоты, такой как, например, соляная кислота, бромисто-водородная, йодисто-водородная, серная, сернистая, ортофосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, капроновая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, фенилакриловая, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтоиная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфокислота, камфорсульфокислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспартовая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Кроме того, также подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной кислотной, является соль щелочных металлов, например, соль натрия или калия, соль щелочно-земельных металлов, например, соль кальция или магния, аммо-

ниевая соль или соль органического основания, которая позволяет получить физиологически приемлемый катион, например, соль таких оснований, как N-метил-глюкамин, диметилглюкамин, этилглюкамин, лизин, дициклогексиламин, 1,6-гексадиамин, этаноламин, аминоглюкоза, метилглицин, серинол, трис-гидроксиметиламинометан, аминопропандиол, основание Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриол. В дополнение, группы, содержащие азотистые основания, могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие галоидные алкилы, такими, как хлористый, бромистый и йодистый метил, этил, пропил и бутил; диалкилсульфаты, такие как диметилсульфат, диэтилсульфат и дибутилсульфат; а также диамилсульфаты, длинноцепные алкилгалогениды, такие, как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бромистые бензилы и бромистые фенэтилы и другие.

Специалистам будет понятно, что кислотно-аддитивные соли соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем реакции этих соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием любых известных способов. В качестве альтернативы, соли щелочных или щелочно-земельных металлов кислотных соединений по изобретению получают путем реакции соединений по изобретению с соответствующим основанием с использованием любых известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные соли или смеси указанных солей, в любом соотношении.

При использовании по тексту настоящего документа под термином "гидролизуемый *in vivo* сложный эфир" необходимо понимать гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения по настоящему изобретению, содержащий карбокси- или гидроксигруппу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизует в организме человека или животного с образованием исходной кислоты или спирта. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и при необходимости замещенные фенилалкиловые, в особенности, бензиловые сложные эфиры, C₁-C₆ алкоксиметилловые сложные эфиры, например, метоксиметилловые, C₁-C₆ алканойлоксиметилловые сложные эфиры, например, пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C₃-C₈ циклоалкокси-карбонил-оксид-С₁-C₆ алкиловые сложные эфиры, например, 1-циклогексилкарбонил-оксид-этиловые; 1,3-диоксолен-2-онилметилловые сложные эфиры, например, 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметилловые сложные эфиры; and C₁-C₆-алкоксикарбонил-оксид-этиловые сложные эфиры, например, 1-метоксикарбонил-оксид-этиловый, которые можно образовать у любой карбоксильной группы в соединениях по настоящему изобретению.

Гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения по настоящему изобретению, содержащий гидроксигруппу, включает неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры и [альфа]-ацилоксиалкиловые простые эфиры и подобные соединения, которые в результате гидролиза *in vivo* сложного эфира разрушаются с образованием исходной гидроксигруппы. Примеры [альфа]-ацилоксиалкиловых простых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилоксиметокси. Набор гидролизуемых *in vivo* групп для гидрокси, образующих сложный эфир, включает алканойл, бензоил, фенилацетил и замещенный бензоил, и фенилацетил, алкоксикарбонил (чтобы образовать алкилкарбонатные сложные эфиры), диалкилкарбамоил, и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (чтобы образовать карбаматы), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Соединения по формуле I можно применять в виде отдельного фармацевтического препарата или в сочетании с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами, при условии, что комбинация этих веществ не приводит к появлению негативных эффектов, делающих применение такой комбинации невозможным. Такое комбинированное лечение включает применение единичной фармацевтической дозы лекарственного средства, которая содержит соединение по формуле I и одно или несколько дополнительных лечебных веществ, а также применение соединения по формуле I и каждого дополнительного лечебного вещества в их отдельной собственной фармацевтической дозе лекарственного средства. Например, пациент может принимать соединение по формуле I и лечебное вещество одновременно в виде одной пероральной дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое вещество может приниматься в отдельных фармацевтических дозах.

При использовании отдельных дозированных композиций соединения по формуле I, а также одно или несколько дополнительных лечебных средств могут применяться фактически в одно и то же время (например, параллельно) или по отдельности в разное время (например, последовательно).

В другой форме выполнения изобретения настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащий соединение по общей формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, или стереоизомер, или соль этих соединений, в частности на фармацевтически применимую соль, или их смесь, и фармацевтически приемлемый растворитель или носитель.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит

одно или несколько соединений по общей формуле I или является стереоизомером, или солью этих соединений, в частности, фармацевтически приемлемой солью этих соединений, или их смесью; и

одно или несколько веществ, выбранных из следующих веществ: таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел или таксол; эпотилон, такой как иксабепилон, патупилон или сагопилон; митоксантрон; пред-

нисолон; дексаметазон; эстрамустин; винбластин; винкристин; доксорубицин; адриамицин; идарубицин; даунорубицин; блеомицин; этопозид; циклофосфамид; ифосфамид; прокарбазин; мелфалан; 5-фторурацил; капецитабин; флударабин; цитарабин; Ара-С; 2-хлор-2'-дезоксиаденозин; тиогуанин; анти-андроген, такой как флутамид, ципротерон ацетат или бикалутамид; бортезомиб; производное платины, такое как цисплатин или карбоплатин; хлорамбуцил; метотрексат и ритуксимаб.

Согласно еще одному аспекту изобретения изобретение предоставляет процесс для получения фармацевтической композиции. Указанный процесс включает этап, когда по меньшей мере к одному соединению по формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, присоединяется по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, а также, когда полученную комбинацию приводят в форму, пригодную для применения.

Согласно еще одному аспекту изобретения, изобретение предоставляет применение соединения по формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, для изготовления фармацевтической композиции, используемой для лечения или профилактики заболеваний, связанных с пролиферацией клеток. Согласно некоторым формам выполнения изобретения, заболеванием, связанным с пролиферацией клеток, является рак.

Активный ингредиент формулы I может иметь системное и/или локальное действие. В этом отношении он может иметь подходящий способ применения, например, перорально, парентерально, пульмонально (ингаляция), назально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или при помощи имплантантов или стентов.

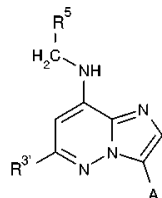
В случае, когда соединения по настоящему изобретению применяются в качестве лекарственных средств для человека или животных, они могут вводиться в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, 0,1-99,5% (более предпочтительно 0,5-90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Вне зависимости от выбранного способа введения, соединения по настоящему изобретению, которые могут применяться в подходящей гидратной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению производятся в фармацевтически приемлемых формах дозирования с использованием стандартных методов, известных специалистам.

Фактические дозировки и режимы введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться, чтобы получить такое количество активного ингредиента, которое будет эффективным для получения желательной реакции на терапию для определенного пациента, а также состав и способ введения, которые не были бы токсичными для пациента.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений по настоящему изобретению.

В соответствии с первой формой выполнения изобретения, настоящее изобретение относится к способу получения соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап, когда промежуточное соединение по общей формуле IV:



IV,

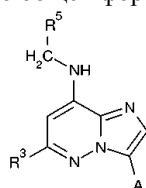
где A и R⁵ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а R^{3'} - уходящая группа; реагирует с соединением по общей формуле IVa:



IVa,

где R³ имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Y -заместитель, который замещается в реакции сочетания, такой как атом водорода или группа бороновой кислоты или группа сложного эфира бороновой кислоты, например;

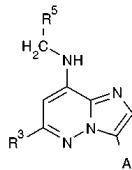
таким образом, получается соединение по общей формуле I



I,

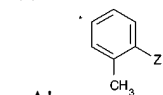
где A, R³ и R⁵ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше.

В соответствии со второй формой выполнения изобретения, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап, когда промежуточное соединение по общей формуле Ia:



Ia,

где R³ и R⁵ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше;



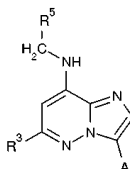
а A'-

где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле; Z' представляет собой группу, выбранную из -C(=O)OH, -C(=S)OH, -C(=O)O-(C₁-C₆-алкил) или -C(=S)O-(C₁-C₆-алкил); реагирует с соединением по общей формуле Ib:



Ib,

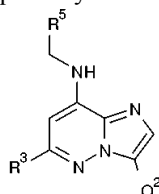
где R² имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше, таким образом, получается соединение по общей формуле I, после депротекции, где это необходимо.



I,

где R³, R⁵ и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I выше.

В соответствии с третьей формой выполнения изобретения настоящее изобретение также может относиться к способу получения соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап, когда промежуточное соединение по общей формуле II:



II,

где R³ и R⁵ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Q² - уходящая группа, предпочтительно, Q² - атом галогена;

реагирует с соединением по общей формуле IIa:



IIa,

где A имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Y - заместитель, который замещается в реакции сочетания, такой как группа бороновой кислоты или группа сложного эфира бороновой кислоты, например;

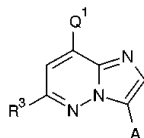
таким образом получается (после депротекции, где это необходимо) соединение по общей формуле I:



I,

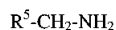
где R^3 , R^5 и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I выше.

В соответствии с четвертой формой выполнения изобретения, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап, когда промежуточное соединение по общей формуле VII:



VII,

где R^3 и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Q^1 -уходящая группа, например, атом галогена, реагирует с соединением по общей формуле VIIa:

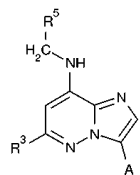


VIIa,

где R^5 имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше;

таким образом получается (после депротекции, где это необходимо) соединение по общей формуле

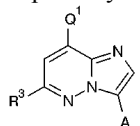
I:



I,

где R^3 , R^5 и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше.

В соответствии с еще одной формой выполнения изобретения, настоящее изобретение также может относиться к способу получения соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап, когда промежуточное соединение по общей формуле VII:



VII,

где R^3 и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Q^1 -при необходимости защищенная NH_2 -группа, реагирует с соединением по общей формуле VIIb:

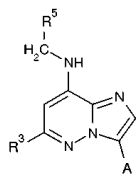


VIIb,

где R^5 имеет то же значение, как указано для общей формулы I, выше;

таким образом получается (после депротекции, где это необходимо) соединение по общей формуле

I:

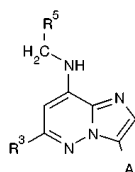


I,

где R^3 , R^5 и A имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше.

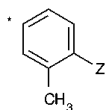
В соответствии с еще одним аспектом изобретения, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые могут применяться для получения соединений по настоящему изобретению по общей формуле I, в частности, с использованием способа, описанного в настоящем документе.

В частности, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения по общей формуле Ia:



Ia,

где R^3 и R^5 имеют то же значение, как указано для общей формулы I выше;

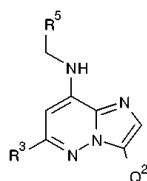


а A'-

где * указывает точку, где указанная группа присоединяется к остальной молекуле;

а Z' представляет собой группу, выбранную из $-C(=O)OH$, $-C(=S)OH$, $-C(=O)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-C(=S)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$.

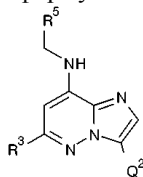
В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение может охватывать промежуточные соединения по общей формуле II:



II,

где R^3 и R^5 имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Q^2 - уходящая группа, предпочтительно, Q^2 - атом галогена.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, настоящее изобретение может охватывать применение промежуточных соединений по общей формуле II:

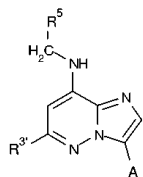


II,

где R^3 и R^5 имеют то же значение, как указано для общей формулы I выше, а Q^2 - уходящая группа, предпочтительно Q^2 - атом галогена;

для получения соединения по общей формуле I в соответствии с определением, приведенным выше.

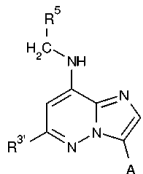
В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения по общей формуле IV:



IV,

где A и R^5 имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а $R^{3'}$ - уходящая группа;

В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений по общей формуле IV:

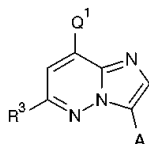


IV,

где A и R^5 имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а $R^{3'}$ - уходящая группа, для получения соединения по общей формуле I, в соответствии с определением, приведенным выше.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, настоящее изобретение охватывает промежу-

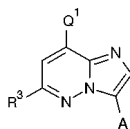
точные соединения по общей формуле VII:



VII.

где A и R³ имеют то же значение, как указано для общей формулы I выше, а Q¹ представляет собой при необходимости защищенную NH₂-группу или уходящую группу.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений по общей формуле VII:



VII.

где A и R³ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше, а Q¹ представляет собой при необходимости защищенную NH₂-группу или уходящую группу;

для получения соединения по общей формуле I, в соответствии с определением, приведенным выше.

Экспериментальный раздел

В следующей таблице приведены сокращения, используемые в настоящем параграфе и в разделе "Примеры".

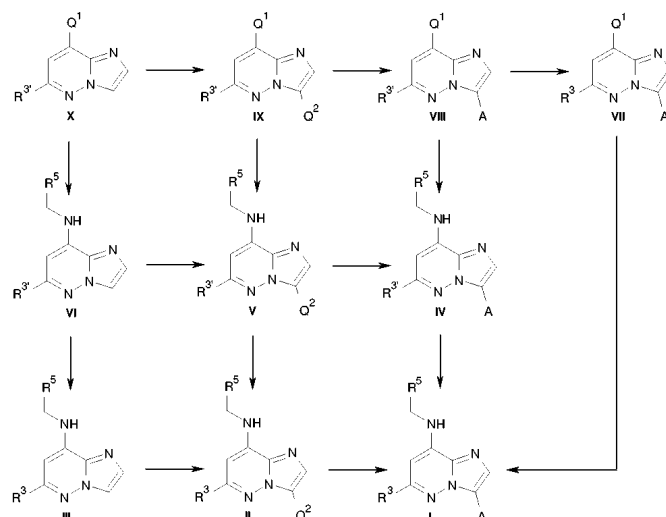
Сокращение:	Значение
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
Pd(dppf)Cl ₂	дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)
NMR	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Rt	Комнатная температура
RT	Время удержания в минутах
MW	молекулярная масса
NMP	N-метилпирролидинон
оксон	пероксимоносulfат калия
UPLC	сверхпроизводительная жидкостная хроматография

Синтез соединений по общей формуле I настоящего изобретения

Соединения по общей формуле I могут быть синтезированы в соответствии с тем, как показано на Схеме, где A, R³, R⁵ имеют то же значение, как указано для общей формулы I, выше; R^{3'}, Q² представляют собой уходящие группы; а Q¹ представляет собой при необходимости защищенную NH₂-группу или уходящую группу.

Примеры типических уходящих групп включают, помимо прочего, атомы галогенов, таких как атомы хлора, брома или йода, или S(O)_pR⁶-группы (где p - 0, 1 или 2, а R⁶ - как определено для общей формулы I, выше), такие как метилсульфонилгруппа или трифлат- или наофлатгруппа.

Схема



На Схеме показаны примеры способов, с помощью которых могут быть обеспечены вариации для R³, R^{3'}, R⁵, Q¹, Q² и A при синтезе. Функциональные части в R³, R^{3'}, R⁵, Q¹, Q² и A могут быть преобразованы на любом подходящем для этого этапе синтеза.

Тем не менее, для синтеза целевых соединений были использованы также иные способы.

Соединения по формуле X могут иметься в продаже или могут быть синтезированы с использованием способов, известных специалистам, например, с использованием способов, описанных в документе WO 2007/38314A2.

Уходящая группа Q² может быть введена в соединения по общей формуле X, VI или III с использованием способов, известных специалистам, для получения соединений по общей формуле IX, V или II. Например, галогены могут быть введены с использованием агентов галоидирования, таких как N-йодсукцинимид (NIS), N-бромсукцинимид (NBS) или N-хлорсукцинимид (NCS), в инертный растворитель, такой как N,N-диметилформамид или 1-метилпирролидин-2-он, например, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, например.

Соединения по общей формуле I, IV или VIII могут быть получены из соединений по общей формуле II, V или IX путем реакции сочетания между реагентом по формуле Y-A, где A - в соответствии с определением, приведенным выше, а Y представляет собой подходящую функциональную группу, с помощью которой группа A может быть перенесена в Q-группу, несущую атом углерода соединений по формуле II, V или IX. Примеры подходящих функциональных групп для Y в A-Y включают бороновые кислоты A-B(OH)₂, или сложные эфиры бороновых кислот A-B(OC₁-C₆-алкил)₂. Указанные реакции сочетания проходят в присутствии подходящих катализаторов, таких, например, как катализаторы на основе палладия, такие, например, как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) или (1,1-бис(дифенилфосфин)ферроцен)дихлорпалладий (II) и, в некоторых случаях, подходящих добавок, таких, например, как фосфины, такие, например, как три(о-толил)фосфин или трифенилфосфин и, в некоторых случаях, с подходящим основанием, таким как, например, калия карбонат, натрий 2-метилпропан-2-олат, фторид тетрабутиламмония или ортофосфат калия в подходящем растворителе, таком, например, как тетрагидрофуран.

Примеры таких реакций сочетания могут быть найдены в пособии "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), Francois Diederich (Editor) September 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.

Соединения по общей формуле I, II, III или VII могут быть получены из соединений по общей формуле IV, V, VI или VIII путем реакции сочетания с использованием реагента по формуле Y-R³, где R³ - в соответствии с определением, приведенным выше, а Y представляет собой подходящую функциональную группу, с помощью которой группа R³ может быть перенесена в R^{3'} группу, несущую атом углерода соединений по формуле IV, V, VI или VIII. Примеры подходящих функциональных групп Y для использования в реакции сочетания приведены выше для получения соединений по общей формуле I, IV или VIII из соединений по общей формуле II, V или IX.

Реакции сочетания включают реакции сочетания, где в качестве катализаторов используются металлы, такие реакции как реакции Соногашеры с алкинами для введения алкинов, реакции Хека с алкенами для введения алкенов, реакции Бухвальда-Хартвига с аминами для введения аминов.

Y в Y-R³ может также представлять гидроксил, который может быть удален с помощью подходящих оснований, например гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как ДМСО или тетрагидрофуран при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения. Получившиеся в результате нуклеофилы, такие, например, как первичные или вторичные амины, алкоксиды, тиолы или группы, несущие анионы углерода, могут быть использованы для замещения R^{3'} в соединениях

по общей формуле IV, V, VI или VIII для добавления вторичных или третичных аминов, сложных эфиров, простых тиоэфиров или групп с прикрепленным атомом углерода, чтобы получить соединения по общей формуле I, II, III или VII.

Соединения по общей формуле I, II, III или VII, содержащие первичные или вторичные амины, простые эфиры или тиоэфиры могут быть получены путем реакции типа Ульмана в присутствии подходящих катализаторов, таких как, например, катализаторы на основе меди, такие как диацетат меди (II) в присутствии подходящего основания, такого, например, как карбонат цезия из соединений по общей формуле IV, V, VI или VIII, где $R^{3'}$ представляет собой уходящую группу, такую, например, как атом йода, брома или хлора. В некоторых случаях могут быть добавлены подходящие лиганды, такие как N,N-диметилглицин или кислый фенил пирролидин-2-илфосфонат.

В случае если Q^1 представляет собой уходящую группу, введения R^5 -CH₂-группы можно достичь путем нуклеофильного замещения Q^1 в соединениях по формуле VII, VIII, IX или X, т.е. путем реакции с подходящими аминами R^5 -CH₂-NH₂ в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид или 1-метилпирролидин-2-он, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с получением аминов по общей формуле I, IV, V или VI.

В случае если Q^1 представляет собой уходящую группу, введения R^5 -CH₂-группы можно достичь путем реакции сочетания, где Q^1 в соединениях по формуле VII, VIII, IX или X реагирует с подходящими аминами R^5 -CH₂-NH₂, в некоторых случаях, в присутствии подходящего катализатора, такого как, Pd₂dba₃ и BINAP, например, и, в некоторых случаях, в присутствии подходящего основания, такого как, например, трет бутилат натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, N,N-диметилформамид или 1-метилпирролидин-2-он, с получением аминов по общей формуле I, IV, V или VI.

В случае если Q^1 представляет собой при необходимости защищенную NH₂-группу, введения R^5 -CH₂-группы, после снятия защиты с NH₂-группы, можно достичь путем реакции восстановительного аминирования с использованием альдегида по формуле O=CHR⁵, подходящего восстановителя, например, трис(ацетат-каппаО)(гидрид)бората натрия или цианоборогидрида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, уксусная кислота при температурах реакции в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Остатки в соединениях по формуле I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX или X могут быть при необходимости модифицированы. Например, простой тиоэфир может быть окислен с использованием окислителей, таких как 3-хлорбензолкарбопероксовая кислота, оксон или диметилдиоксиран в инертных растворителях, таких как дихлорметан или ацетон, соответственно. В зависимости от стехиометрического отношения количества окислителя к вышеупомянутым соединениям могут быть получены сульфоксиды или сульфоны или смеси этих соединений.

Также, соединения по формуле I по настоящему изобретению могут быть преобразованы в любую соль, в соответствии с описанием в настоящем документе, с использованием любого способа, известного специалистам. Подобным образом, любая соль соединения по формуле I по настоящему изобретению может быть преобразована в свободное соединение с использованием любого способа, известного специалистам.

Для соединений, полученных способами настоящего изобретения, может потребоваться очистка. Специалисту в данной области хорошо известны способы очищения органических соединений; для одного и того же соединения может существовать несколько способов очищения. В некоторых случаях очищение может быть необязательным. В некоторых случаях соединения могут очищаться путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси можно удалять путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях, соединения могут быть очищены с помощью хроматографии, в частности, флэш-хроматографии, с использованием, например, заполненных картриджей с силикагелем, например, от Separtis, таких как Isolute[®] флэш силикагель или Isolute[®] флэш силикагель в комбинации с подходящей хроматографической системой, такой как Flashmaster II (Separtis) или системой Isolera (Biotage) и растворителями для элюирования, такими как, например, градиенты гексан/EtOAc или DCM/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Уотерса, снабженного детектором на диодной матрице и/или спектрометра для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в сочетании с подходящей заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими, например, как градиенты воды или ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

Примеры

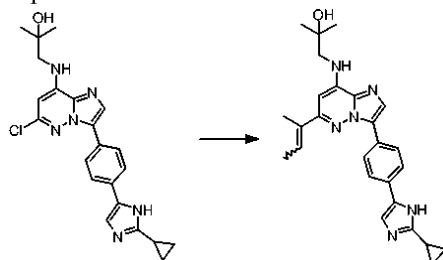
Аналитическую СВЭЖХ-МС проводили следующим образом: Метод А: Система: СВЭЖХ Acquity (Waters) с Детектором PDA и масс-спектрометром Waters ZQ; Column: Acquity BEH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм; Температура: 60°C; Растворитель А: Вода + 0.1% муравьиная кислота; Растворитель В: ацетонитрил; Градиент: 99% А 1% А (1.6 мин) 1% А (0.4 мин); Поток: 0.8 мл/мин; Объем Вводимой Пробы: 1.0 мкл (0.1 мг-1 мг/мл концентрирование пробы); Детектирование: диапазон сканирования PDA 210-400 нм -

Fixed и ESI (+), диапазон сканирования 170-800 m/z.

Общее:

Все реакции проводили при атмосфере аргона в дегазированных растворителях, если не предусмотрено иное.

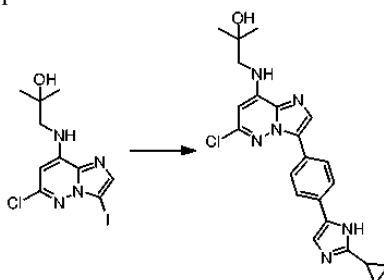
Пример 1. 1-({6-[(2E/Z)-Бут-2-ен-2-ил]-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



Смесь 47.5 мг (112 мкмоль) 1-({6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1a, 47.3 мг (2E/Z)-бут-2-ен-2-ил бороновой кислоты, 1.6 мл н-пропанола, 228 мкл 1-метилпирролидин-2-она, 168 мкл водного 2М раствора карбоната калия, 1.47 мг трифенилфосфина и 7.9 мг хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) перемешивали при 120°C в течение 2 ч при микроволновом излучении. Растворитель удалили и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 20.7 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

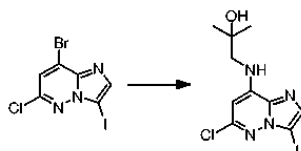
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.81-0.91 (4H), 1.15 (6H), 1.72 (3H), 1.93 (1H), 2.05 (3H), 3.13+3.26 (2H), 4.75+4.77 (1H), 5.73 (1H), 6.16+6.18 (1H), 6.75 (1H), 7.19+7.45 (1H), 7.65+7.76 (2H), 7.90+7.95 (1H), 8.06+8.14 (2H), 11.79+12.09 (1H) ppm.

Промежуточный пример 1a. 1-({6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



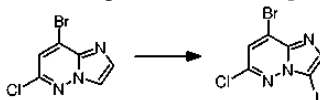
Смесь, содержащую 700 мг (1.91 ммоль) 1-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1b, 610 мг [4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]бороновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 1d, 156 мг (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладия (II), 2.86 мл водного 2М раствора ортофосфата калия и 8.2 мл тетрагидрофурана перемешивали при 45°C в течение 12 ч. Добавили воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата и метанола. Органический слой промыли бринем и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 345 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 1b. 1-[(6-Хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ол



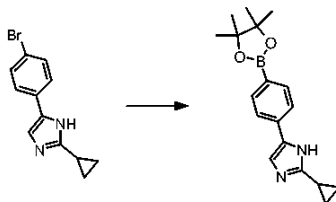
К раствору 1.20 г (3.35 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1c в 24 мл N,N-диметилформамида добавили 895 мг 1-амино-2-метилпропан-2-ола, и смесь перемешивали при 40°C всю ночь. Добавили воду и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и метанола. Органическую фазу промыли водой и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 798 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 1c. 8-Бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин



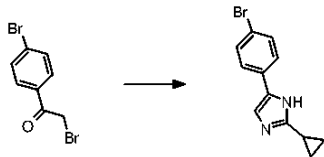
Смесь, содержащую 100 г (430 ммоль) 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с процедурой, описанной в US2007/78136 (WO2007/38314), 145 г *N*-йодсукцимида, 5 мас.% концентрированной соляной кислоты и 1 л трихлорметана нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Добавили 20 г *N*-йодсукцимида, и нагревание продолжили в течение дополнительных 3 ч. Выделившуюся фазу удалили, и фильтрат промыли 1*N* раствором гидроксида натрия, брином и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя добавили диизопропиловый эфир, и осадок перемешивали при 23°C всю ночь. Выделившуюся фазу отфильтровали и высушили с получением 66.6 г (43%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 1d. 2-Циклопропил-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1*H*-имидазол



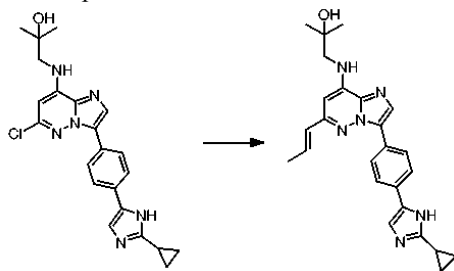
Смесь, содержащую 42.1 г (160 ммоль) 5-(4-бромфенил)-2-циклопропил-1*H*-имидазола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1e, 60.9 г 4,4,4',4',5,5',5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана, 3.05 г дициклогексил-(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина, 1.46 г трис-(дибензилиденацетон)-дипалладия(0), 23.5 г ацетата калия и 267 мл 1,4-диоксана перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до 23°C добавили этилацетат и 1*M* соляной кислоты, и pH установили до 8.0 путем добавления 5% раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли брином и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили путем коисталлизации с получением 33.5 г (67%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 1e. 5-(4-Бромфенил)-2-циклопропил-1*H*-имидазол



К раствору 89.0 г (320 ммоль) 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона в 2.0 л *N,N*-диметилформамида добавили гидрохлорид циклопропанкарбосимидамида, 132.8 г карбоната калия, и смесь перемешивали при 23°C всю ночь. После удаления растворителя добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли брином и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили путем коисталлизации с получением 42.1 г (50%) указанного в заголовке соединения.

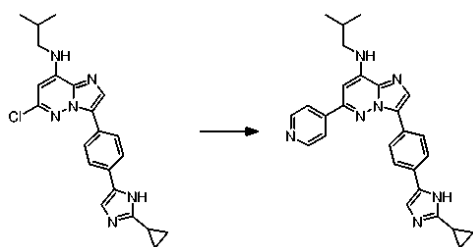
Пример 2. 1-(3-[4-(2-Циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)фенил]-6-[(1*E/Z*)-проп-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



47.5 мг (112 мкмоль) 1-(3-[4-(2-циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (1*E/Z*)-проп-1-ен-1-ил бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 34.1 мг (71%) указанных в заголовке соединений.

¹*H*-ЯМР (DMSO-*d*₆): δ = 0.81-0.93 (4*H*), 1.16 (6*H*), 1.83-1.98 (4*H*), 3.13+3.26 (2*H*), 4.76 (1*H*), 6.34-6.46 (2*H*), 6.59-6.78 (2*H*), 7.19+7.45 (1*H*), 7.66+7.76 (2*H*), 7.85+7.91 (1*H*), 8.08+8.15 (2*H*), 11.79+12.11 (1*H*) ppm.

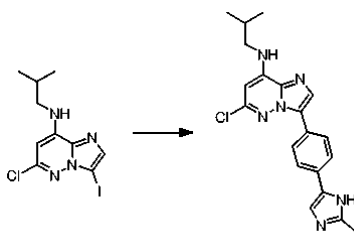
Пример 3. 3-[4-(2-Циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)фенил]-*N*-изобутил-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



50 мг (123 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 3а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 10.9 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

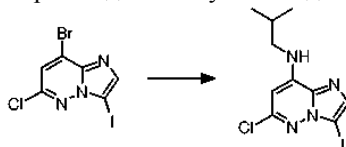
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.82-0.91 (4H), 0.94 (6H), 1.94 (1H), 2.04 (1H), 3.26 (2H), 6.74 (1H), 7.49 (1H), 7.68 (1H), 7.82 (2H), 7.98 (1H), 8.05 (2H), 8.16 (2H), 8.72 (2H), 11.82+12.13 (1H) ppm.

Промежуточный пример 3а. 6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



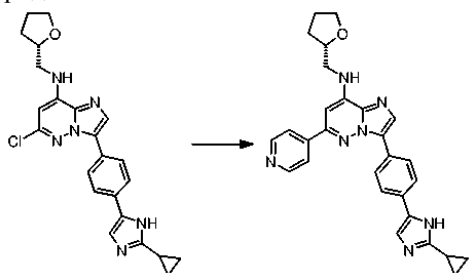
200 мг (570 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 3b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с получением после обработки и очистки 114 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 3b. 6-Хлор-3-йод-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



200 мг (558 мкмоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 2-метилпропан-1-амин с получением после обработки и очистки 188 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

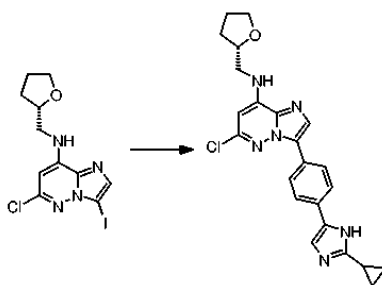
Пример 4. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



50 мг (115 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 4а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.4 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

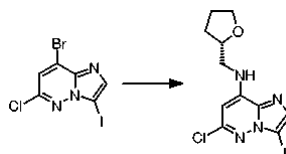
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 1.01-1.12 (4H), 1.73 (1H), 1.95 (2H), 2.09 (2H), 3.44 (1H), 3.53 (1H), 3.78 (1H), 3.92 (1H), 4.21 (1H), 6.50 (1H), 7.21 (1H), 7.70 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (2H), 8.07 (2H), 8.17 (1H), 8.63 (2H) ppm.

Промежуточный пример 4а. 6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



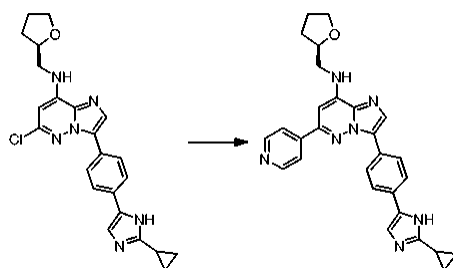
232 мг (613 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 4b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с получением после обработки и очистки 118 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 4b. 6-Хлор-3-йод-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



500 мг (1,40 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 497 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

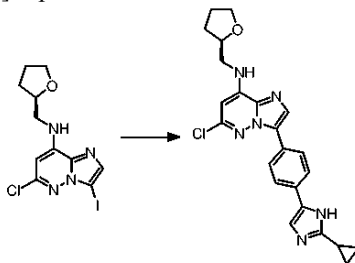
Пример 5. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



50 мг (115 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 5a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 6.1 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

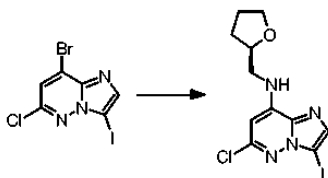
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 1.01-1.12 (4H), 1.73 (1H), 1.95 (2H), 2.09 (2H), 3.44 (1H), 3.53 (1H), 3.78 (1H), 3.92 (1H), 4.21 (1H), 6.50 (1H), 7.21 (1H), 7.70 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (2H), 8.07 (2H), 8.17 (1H), 8.63 (2H) ppm.

Промежуточный пример 5a. 6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



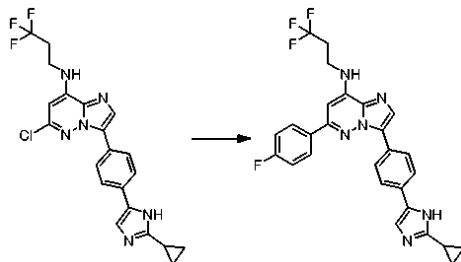
247 мг (652 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 5b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с получением после обработки и очистки 112 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 5b. 6-Хлор-3-йод-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



500 мг (1,40 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 513 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

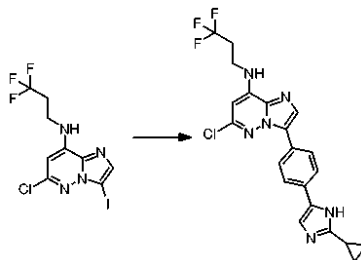
Пример 6. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(4-фторфенил)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



40 мг (90 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 3.6 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

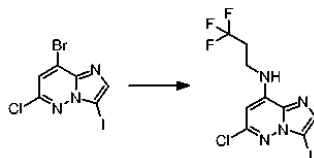
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.97-1.09 (4H), 2.00 (2H), 2.59 (2H), 3.73 (2H), 5.97 (1H), 6.37 (1H), 7.14-7.26 (3H), 7.75-7.84 (3H), 7.96 (2H), 8.13 (2H) ppm.

Промежуточный пример 6а. 6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



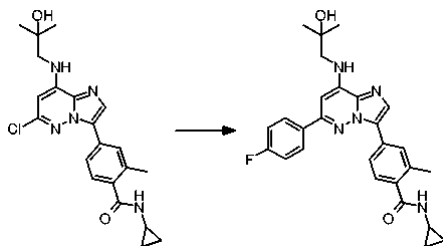
330мг (845 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с получением после обработки и очистки 220 мг (58%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 6b. 6-Хлор-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



1.96 г (5.46 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 3,3,3-трифторпропан-1-амина с получением после обработки и очистки 1.58 г (74%) указанного в заголовке соединения.

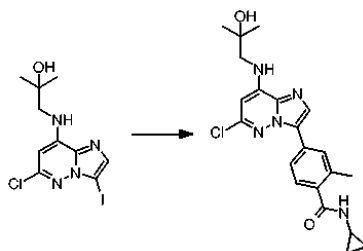
Пример 7. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



76 мг (184 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 25.7 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

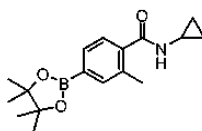
^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 0.61 (2H), 0.86 (2H), 1.37 (6H), 2.47 (3H), 2.88 (1H), 3.33 (2H), 6.38 (1H), 7.13 (2H), 7.39 (1H), 7.69 (1H), 7.83-7.91 (3H), 7.94 (1H) ppm.

Промежуточный пример 7а. 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



700 мг (1.91 ммоль) 1-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7b с получением после обработки и очистки 360 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

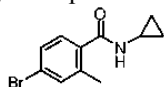
Промежуточный пример 7b. N-Циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



К раствору 260г (1.02 моль) 4-бром-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7с в 2 л диоксана при 23°C добавили 390г бис-(пинаколато)-дифлоробора, 19.5 г 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила, 150 г ацетата калия и 9.37 г трис-(дифенилиденацетон)-дипалладия(0), и смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до 23°C добавили воду и этилацетат, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу промыли водой, высушили над сульфатом натрия, профильтровали и выпарили. Осадок очистили с помощью хроматографии с получением 308г (56%) указанного в заголовке соединения.

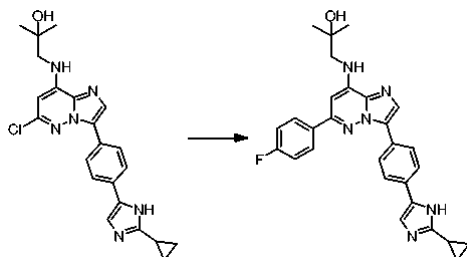
^1H -ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.59 (2H), 0.85 (2H), 1.33 (6H), 2.41 (3H), 2.87 (1H), 5.94 (1H), 7.28 (1H), 7.60 (1H), 7.63 (1H) ppm.

Промежуточный пример 7с. 4-Бром-N-циклопропил-2-метилбензамид



К перемешанному раствору 300 г (1.4 моль) 4-бром-2-метилбензойной кислоты в 8.4 л дихлорметана при 23°C добавили 79.6 г циклопропанамина и 320.9 г EDC. После перемешивания всю ночь, раствор промыли водой, и водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана. Комбинированные органические фазы высушили над сульфатом натрия, профильтровали и выпарили. Оставшуюся твердую фазу измельчили в порошок с диизопропиловым эфиром, профильтровали, промыли и высушили в вакууме с получением 260г (73%) указанного в заголовке соединения.

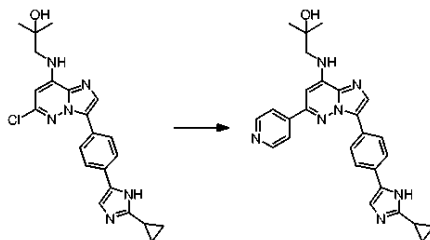
Пример 8. 1-({3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(4-фторфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



70 мг (166 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.9 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

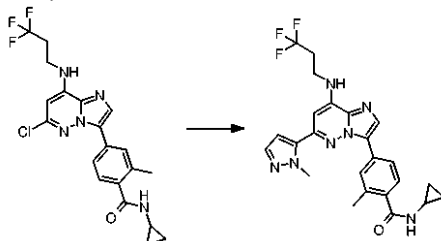
Пример 9. 1-(3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



47,5 мг (112 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 12.5 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

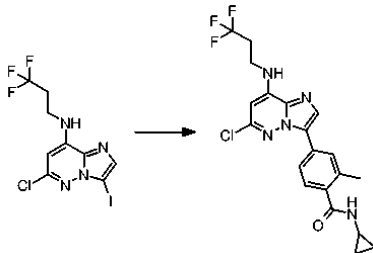
Пример 10. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



40 мг (91 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 7.2 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

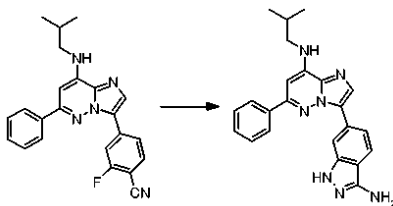
Промежуточный пример 10а. 4-{6-Хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



500 мг (1.28 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 7.2 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

ил)бензамида с получением после обработки и очистки 139 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

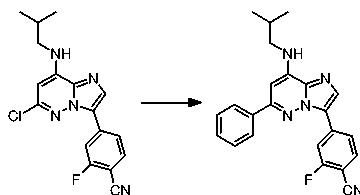
Пример 11. 3-(3-Амино-1Н-индазол-6-ил)-N-изобутил-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



К раствору 46 мг (119 мкмоль) 2-фтор-4-[8-(изобутиламино)-6-фенилимидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 11а в 2.5 мл н-бутанола, добавили 232 мкл гидрата гидразина, и смесь нагревали при 120°C всю ночь. Выделившуюся фазу профильтровали, промыли 2-пропанолом и высушили с получением 26.5 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

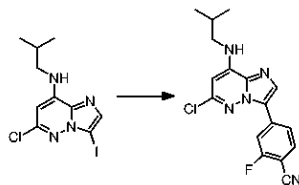
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.94 (6H), 2.04 (1H), 3.26 (2H), 5.33 (2H), 6.63 (1H), 7.46-7.58 (5H), 7.74 (1H), 8.00 (1H), 8.07 (2H), 8.38 (1H), 11.53 (1H) ppm.

Промежуточный пример 11а. 2-Фтор-4-[8-(изобутиламино)-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил



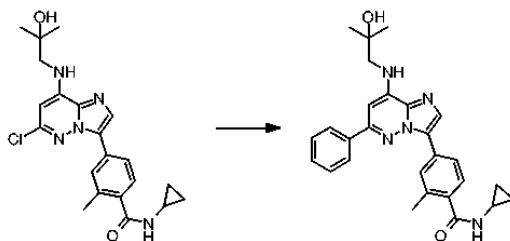
100 мг (291 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-фторбензонитрила, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 11b, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью фенилбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 49 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 11b. 4-[6-Хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-фторбензонитрил



500 мг (1.43 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 3b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью (4-циано-3-фторфенил)-бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 217 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

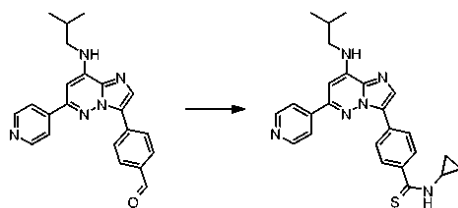
Пример 12. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



250 мг (604 мкмоль) 4-[6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью фенилбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 48 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

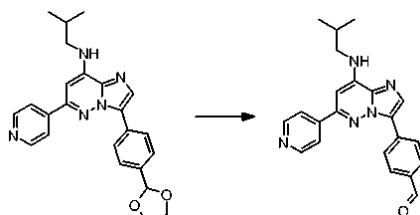
Пример 13. N-циклопропил-4-[8-(изобутиламино)-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензолкарботиоамид



Смесь 40 мг (108 мкмоль) 4-[8-(изобутиламино)-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 13а, 3.45 мг серы, 37 мкл циклопропанамин и 250 мкл диметилсульфоксида нагревали при 100°C при микроволновом излучении в течение 4 ч. Смесь перемешивали при 90°C всю ночь, растворитель выпарили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 4.8 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

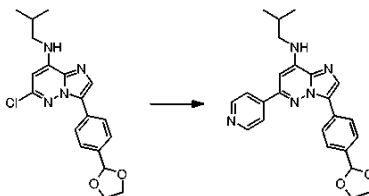
¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ= 0.80 (2H), 1.03 (2H), 1.08 (6H), 2.08 (1H), 3.21 (2H), 3.40 (1H), 6.40 (1H), 7.78-7.89 (5H), 8.12 (2H), 8.69 (2H) ppm.

Промежуточный пример 13а. 4-[8-(Изобутиламино)-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензальдегид



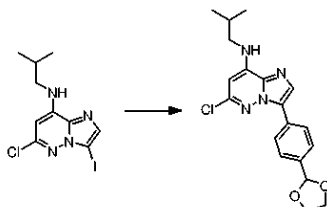
К раствору 63 мг (152 мкмоль) 3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-изобутил-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 13b, в 2.8 мл ацетона добавили 190 мкл 4N соляной кислоты, и смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Добавили насыщенный раствор гидрокарбоната, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 41 мг (73%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 13b. 3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-N-изобутил-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



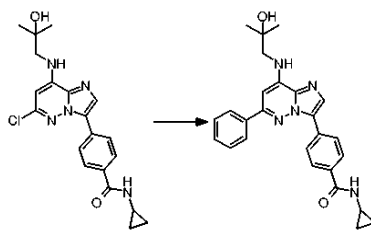
105 мг (282 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 13с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 64 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 13с. 6-Хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



500 мг (1.43 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 3b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью 2-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 314 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

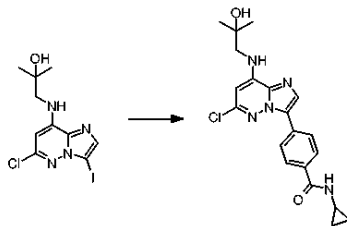
Пример 14. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



176 мг (440 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид приготовили в соответствии с промежуточным примером 14а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью фенолбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 42 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

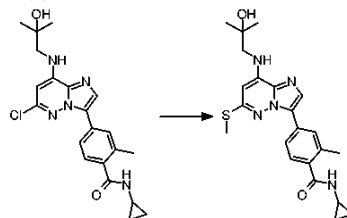
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ = 0.56 (2H), 0.67 (2H), 1.19 (6H), 2.85 (1H), 3.40 (2H), 4.78 (1H), 6.82 (1H), 6.93 (1H), 7.46-7.55 (3H), 7.93 (2H), 8.05 (2H), 8.09 (1H), 8.33 (2H), 8.45 (1H) ppm.

Промежуточный пример 14а. 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид



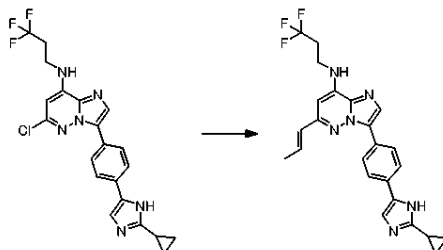
976 мг (2.66 ммоль) 1-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 602 мг (57%) указанного в заголовке соединения.

Пример 15. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



К раствору 83 мг (201 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а в 1,0 мл диметилсульфоксида добавили 70 мг метанэтиолата натрия, и смесь нагревали при микроволновом излучении при 70°C в течение 1 ч. Смесь влили в воду и экстрагировали дихлорметаном и метанолом. Органический слой промыли бринем и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили путем рекристаллизации с получением 46.7 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

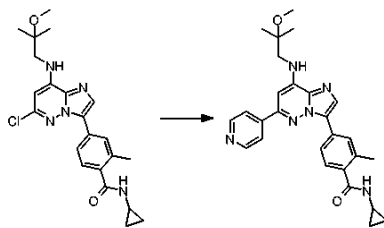
Пример 16. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



35 мг (78 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (1E)-проп-1-ен-1-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 3.6 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

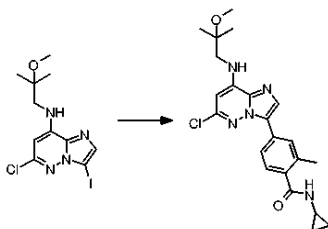
Пример 17. N-Циклопропил-4-{8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



60 мг (140 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 17а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 18.7 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

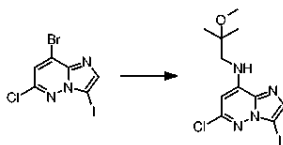
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.33 (6H), 2.54 (3H), 2.93 (1H), 3.28 (3H), 3.38 (2H), 6.11 (1H), 6.18 (1H), 6.42 (1H), 7.44 (1H), 7.80-7.85 (3H), 7.92 (1H), 8.00 (1H), 8.71 (2H) ppm.

Промежуточный пример 17а. 4-{6-Хлор-8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



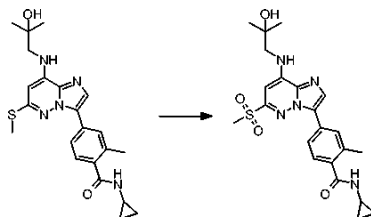
145 мг (380 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-(2-метокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-б]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 17b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 131 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 17b. 6-Хлор-3-йод-N-(2-метокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



250 мг (698 мкмоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 2-метокси-2-метилпропан-1-амин с получением после обработки и очистки 260 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

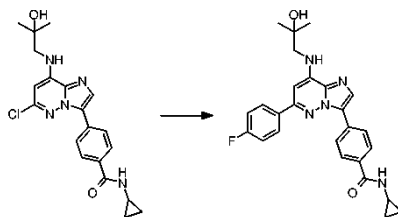
Пример 18. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



К раствору 38.7 мг (91 мкмоль) N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 15 в 1.2 мл N,N-диметилформамида добавили 168 мг оксона, и смесь перемешивали при 23°C в течение 2.5 дней. Добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу промыли водой и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 18.5 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

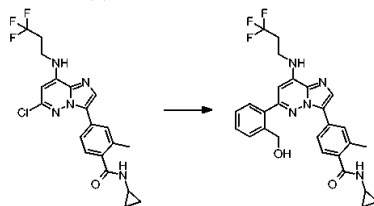
Пример 19. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



200 мг (500 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 14а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 136 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

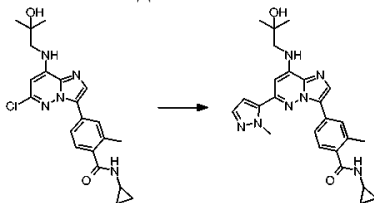
Пример 20. N-Циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



172 мг (393 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил] бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 29.1 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

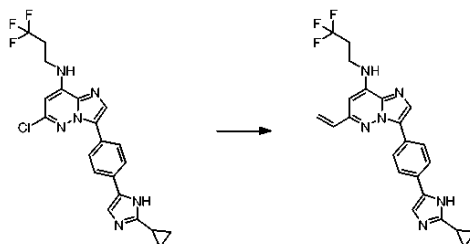
Пример 21. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 35.9 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

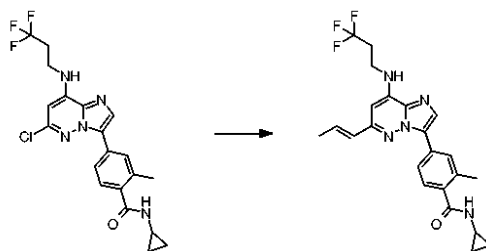
Пример 22. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-этинил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



55 мг (123 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 3.2 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

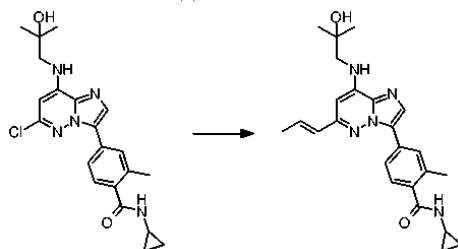
Пример 23. N-циклопропил-2-метил-4-{6-[(1E/Z)-проп-1-ен-1-ил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (171 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (1E)-проп-1-ен-1-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 3.0 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

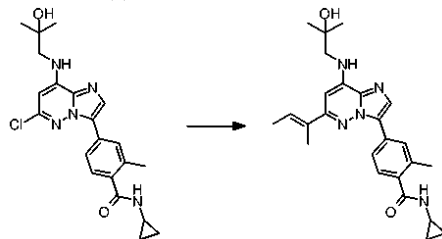
Пример 24. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(1E/Z)-проп-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (1E)-проп-1-ен-1-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 22 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

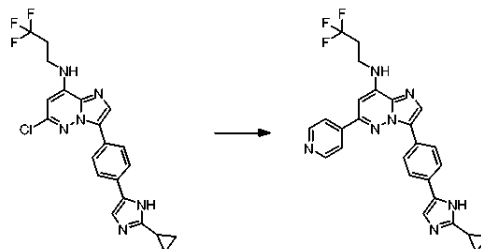
Пример 25. 4-{6-[(2E)-Бут-2-ен-2-ил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с получением после обработки и очистки 7.0 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 26. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

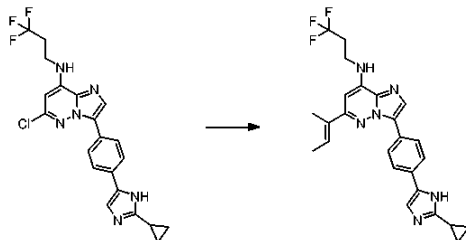


70 мг (157 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)

имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 3.2 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

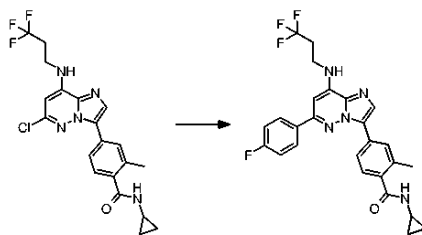
Пример 27. 6-[(2Е)-Бут-2-ен-2-ил]-3-[4-(2-циклопропил-1Н-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



50 мг (112 мкмоль) 6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1Н-имидазол-5-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6а, преобразовали по аналогии с примером 1 с получением после обработки и очистки 3.0 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

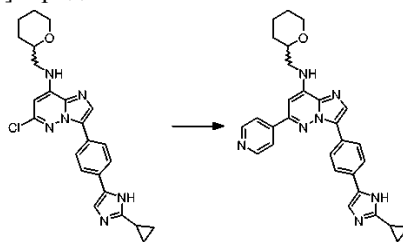
Пример 28. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 5.4 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

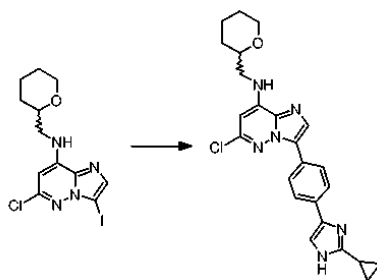
Пример 29. (RS) 3-[4-(2-циклопропил-1Н-имидазол-5-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



53 мг (118 мкмоль) (RS)-6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]-N-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 29а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 6.2 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

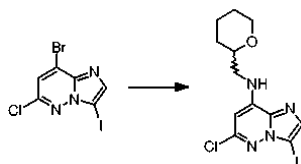
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.99-1.09 (4H), 1.45-2.07 (7H), 3.34-3.55 (3H), 3.67 (1H), 4.06 (1H), 6.26 (1H), 6.44 (1H), 7.24 (1H), 7.79 (2H), 7.83 (1H), 7.88 (2H), 8.13 (2H), 8.74 (2H) ppm.

Промежуточный пример 29а. (RS)-6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]-N-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



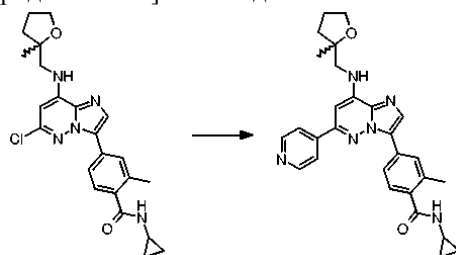
105 мг (267 мкмоль) (RS)-6-хлор-3-йод-N-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 29b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с получением после обработки и очистки 61 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 29b. (RS)-6-Хлор-3-йод-N-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



530 мг (1.48 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодиимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-[(2RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 214 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

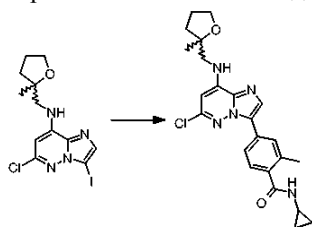
Пример 30. (RS)-N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил}амино}-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензамид



50 мг (114 мкмоль) (RS)-4-(6-хлор-8-{{(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил}амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 30a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 12.5 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

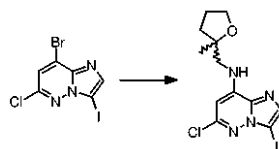
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.35 (3H), 1.81 (1H), 1.91-2.10 (3H), 2.54 (3H), 2.93 (1H), 3.45 (2H), 3.93 (2H), 6.10 (1H), 6.20 (1H), 6.50 (1H), 7.44 (1H), 7.79-7.84 (3H), 7.92 (1H), 7.99 (1H), 8.71 (2H) ppm.

Промежуточный пример 30a. (RS)-4-(6-Хлор-8-{{(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил}амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



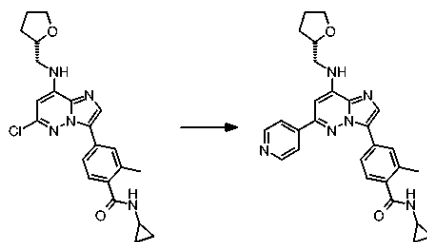
150 мг (382 мкмоль) (RS)-6-хлор-3-йод-N-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 30b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 110 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 30b. (RS) 6-Хлор-3-йод-N-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



250 мг (698 мкмоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-[(2*RS*)-2-метилтетрагидрофуран-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 262 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

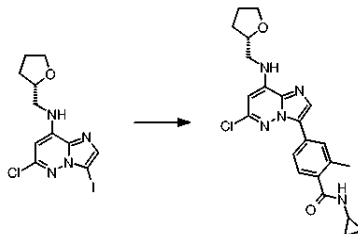
Пример 31. N-Циклопропил-2-метил-4-[6-(пиридин-4-ил)-8-{{(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензамид



49 мг (115 мкмоль) 4-(6-хлор-8-{{(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 31a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 3.6 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

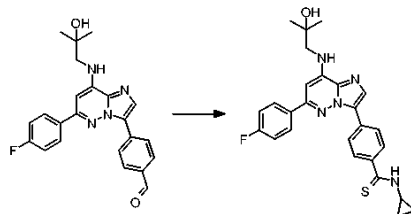
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.64 (2H), 0.90 (2H), 1.75 (1H), 1.98 (2H), 2.11 (1H), 2.55 (3H), 2.93 (1H), 3.46 (1H), 3.60 (1H), 3.82 (1H), 3.96 (1H), 4.24 (1H), 6.01 (1H), 6.23 (1H), 6.50 (1H), 7.45 (1H), 7.83 (1H), 7.84 (2H), 7.93 (1H), 8.00 (1H), 8.74 (2H) ppm.

Промежуточный пример 31a. 4-(6-Хлор-8-{{(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



232 мг (613 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 4b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 98 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

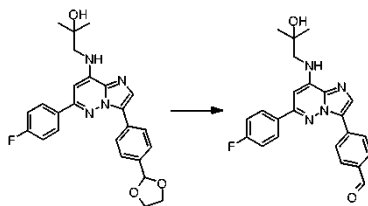
Пример 32. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



33 мг (82 мкмоль) 4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32a, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 3.3 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

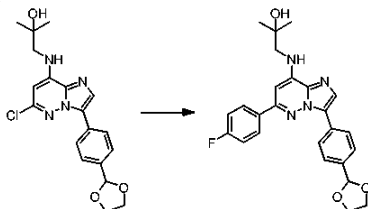
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): δ= 0.75-0.88 (4H), 1.18 (6H), 3.40 (2H), 3.47 (1H), 4.78 (1H), 6.81 (1H), 6.95 (1H), 7.35 (2H), 7.84 (2H), 8.07 (1H), 8.11 (2H), 8.26 (2H), 10.16 (1H) ppm.

Промежуточный пример 32a. 4-{6-(4-Фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегид



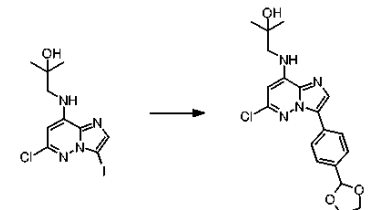
48 мг (107 мкмоль) 1-(3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-6-(4-фторфенил)имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13a с получением после обработки и очистки 34.6 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 32b. 1-(3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(4-фторфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



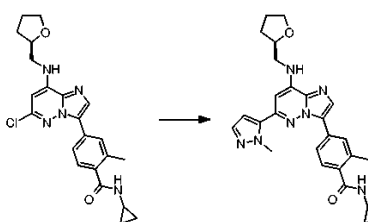
100 мг (257 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 50.0 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 32с. 1-(3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(4-фторфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



2.65 г (7.2 ммоль) 1-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью 2-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 1.36 г (48%) указанного в заголовке соединения.

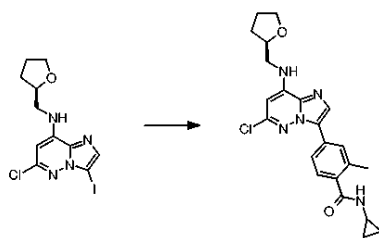
Пример 33. N-Циклопропил-2-метил-4-[6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-илбензамид



63 мг (148 мкмоль) 4-(6-хлор-8-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 33 а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола с получением после обработки и очистки 10.6 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

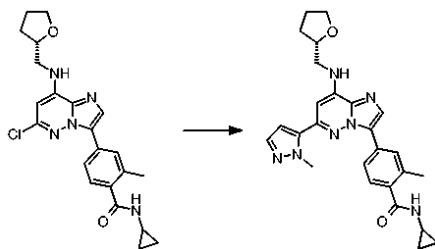
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.64 (2H), 0.89 (2H), 1.72 (1H), 1.97 (2H), 2.09 (1H), 2.50 (3H), 2.92 (1H), 3.40 (1H), 3.53 (1H), 3.81 (1H), 3.95 (1H), 4.17 (3H), 4.21 (1H), 6.05 (1H), 6.17 (1H), 6.30 (1H), 6.63 (1H), 7.39 (1H), 7.52 (1H), 7.76 (1H), 7.83 (1H), 7.88 (1H) ppm.

Промежуточный пример 33а. 4-(6-Хлор-8-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



247 мг (652 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]имидазо-[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 5b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 127 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

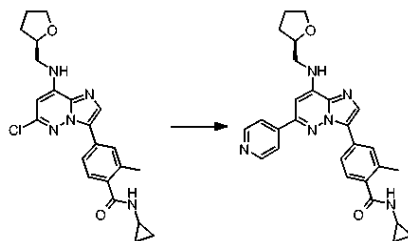
Пример 34. N-Циклопропил-2-метил-4-[6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-{{(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид



49 мг (115 мкмоль) 4-(6-хлор-8-{{(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 31a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 8.5 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

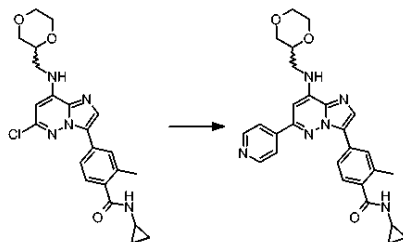
Пример 35. N-Циклопропил-2-метил-4-[6-(пиридин-4-ил)-8-{{(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид



63 мг (148 мкмоль) 4-(6-хлор-8-{{(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 33 a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.2 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 36. (RS)-N-Циклопропил-4-{8-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

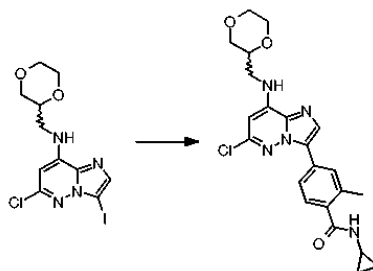


88 мг (199 мкмоль) (RS)-4-{6-хлор-8-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 36a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением

после обработки и очистки 2.9 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

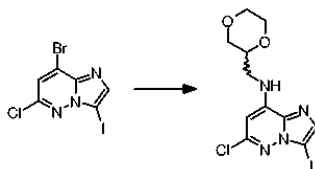
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.62 (2H), 0.88 (2H), 2.52 (3H), 2.90 (1H), 3.36-4.01 (9H), 6.06 (1H), 6.23 (1H), 6.46 (1H), 7.44 (1H), 7.80 (1H), 7.84 (2H), 7.90 (1H), 7.98 (1H), 8.70 (2H) ppm.

Промежуточный пример 36a. (RS)-4-{6-Хлор-8-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



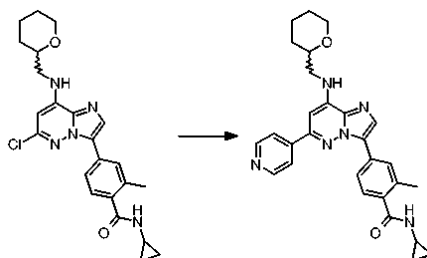
200 мг (507 мкмоль) (RS)-6-хлор-N-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 36b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 93.6 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 36b. (RS)-6-Хлор-N-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



500 мг (1.40 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-[(2RS)-1,4-диоксан-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 520 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

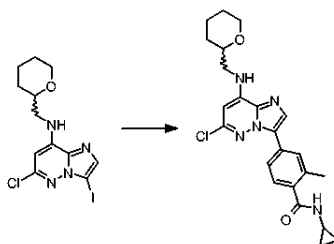
Пример 37. (RS)-N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-4-ил)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



63 мг (143 мкмоль) (RS)-4-{6-хлор-8-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида приготовили в соответствии с промежуточным примером 37a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.0 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

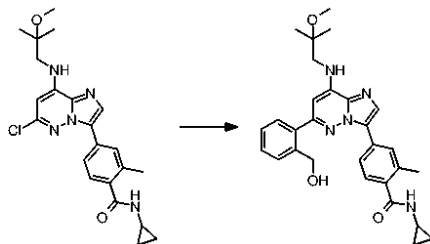
Промежуточный пример 37a. (RS)-4-{6-Хлор-8-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



100 мг (255 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 29b, преобразовали по аналогии с

промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 68 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

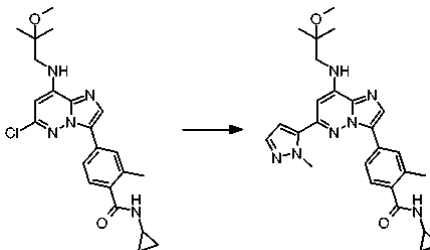
Пример 38. N-Циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



62 мг (145 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 17a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил] бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 24.8 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

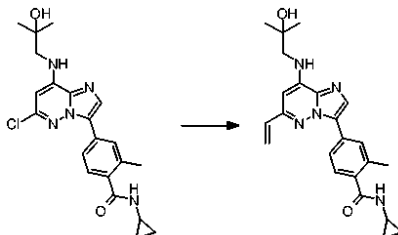
Пример 39. N-Циклопропил-4-{8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



70 мг (164 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 17a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 30 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

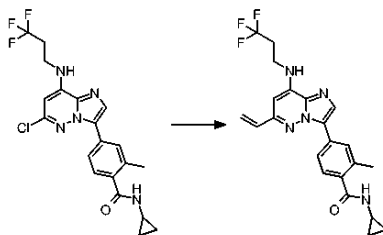
Пример 40. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-винилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 13 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

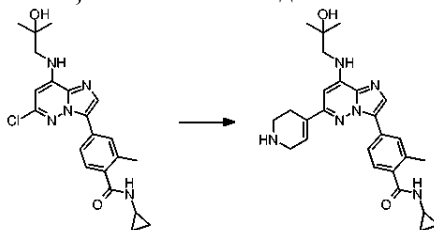
Пример 41. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]-6-винилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид



100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 11.4 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

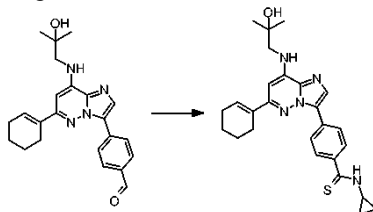
Пример 42. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина с получением после обработки и очистки 10.5 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

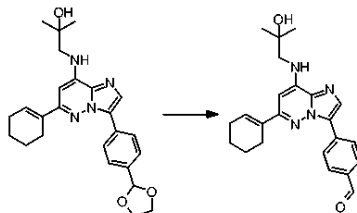
Пример 43. 4-{6-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензолкарботиоамид



20,6 мг (53 мкмоль) 4-{6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)-амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 43 а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 3.2 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

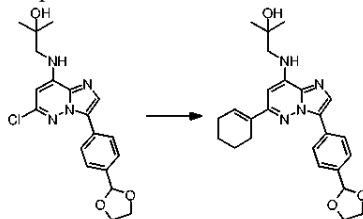
Промежуточный пример 43а. 4-{6-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегид



97 мг (223 мкмоль) 1-(6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 43b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 24 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

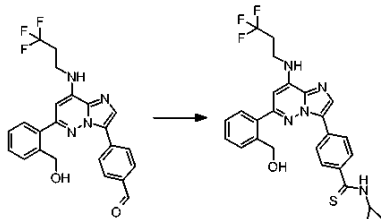
Промежуточный пример 43b. 1-(6-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]имидазо

[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



100 мг (257 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью циклогекс-1-ен-1-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 97 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

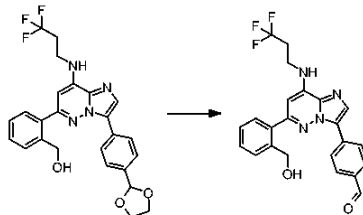
Пример 44. N-Циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



72.3 мг (164 мкмоль) 4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензоальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 44а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 6.6 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

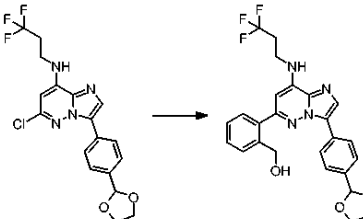
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.76 (2H), 1.00 (2H), 2.58 (2H), 3.37 (1H), 3.72 (2H), 3.96 (1H), 4.40 (2H), 6.16 (1H), 6.25 (1H), 7.46-7.51 (3H), 7.59 (1H), 7.76 (1H), 7.77 (2H), 7.84 (2H), 7.89 (1H) ppm.

Промежуточный пример 44а. 4-{6-[2-(Гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензоальдегид



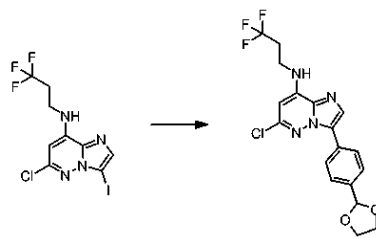
52 мг (107 мкмоль) (2-{3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}фенил)метанола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 44б, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 72.3 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 44б. (2-{3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}фенил)метанол



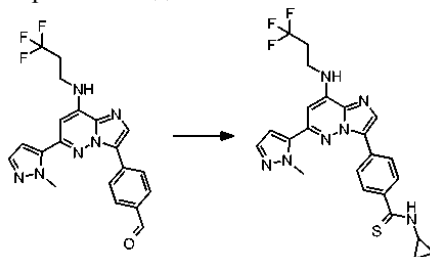
100 мг (242 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 44с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 52 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 44с. 6-Хлор-3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



800 мг (2.05 Ммоль) 6-хлор-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью 2-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана с получением после обработки и очистки 332 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

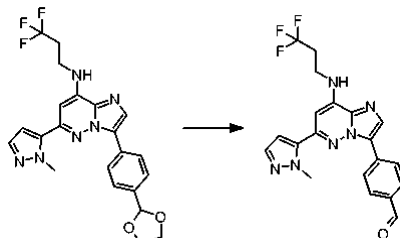
Пример 45. N-Циклопропил-4-{6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



27 мг (65 мкмоль) 4-{6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 45a, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 1.8 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

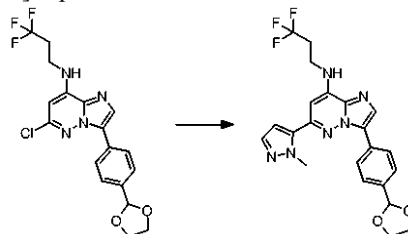
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.82 (2H), 1.07 (2H), 2.59 (2H), 3.42 (1H), 3.73 (2H), 4.19 (3H), 6.08 (1H), 6.29 (1H), 6.66 (1H), 7.56 (1H), 7.64 (1H), 7.84 (2H), 7.85 (1H), 8.07 (2H) ppm.

Промежуточный пример 45a. 4-{6-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}бензальдегид



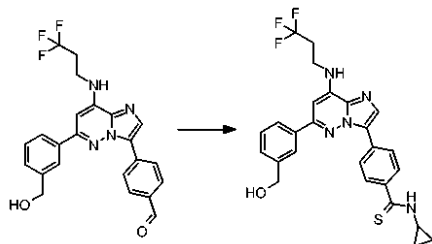
73 мг (159 мкмоль) 3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 45b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13a с получением после обработки и очистки 27 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 45b. 3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин



100 мг (242 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 44с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола с получением после обработки и очистки 73 мг (66%) указанного в заголовке соединения.

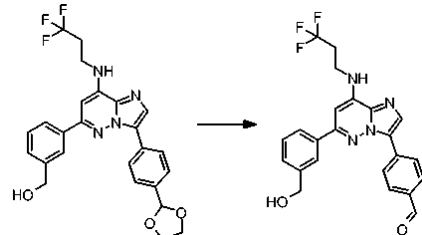
Пример 46. N-Циклопропил-4-{6-[3-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



39.1 мг (89 мкмоль) 4-{6-[3-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 46а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 2,0 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

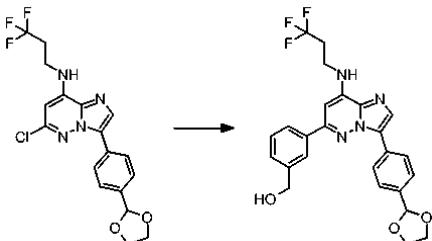
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.83 (2H), 1.07 (2H), 2.56 (2H), 3.43 (1H), 3.68 (2H), 4.82 (2H), 6.00 (1H), 6.40 (1H), 7.50 (2H), 7.71 (1H), 7.79-7.90 (5H), 8.15 (2H) ppm.

Промежуточный пример 46а. 4-{6-[3-(Гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегид



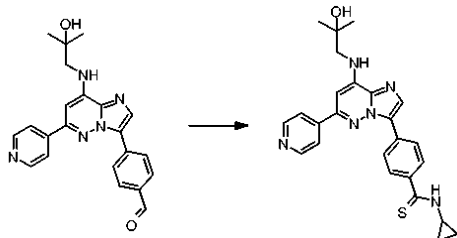
167 мг (мкмоль) (3-{3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}фенил)метанола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 46b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 39.1 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 46b. (3-{3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}фенил)метанол



100 мг (242 мкмоль) 6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 44с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 83.5 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

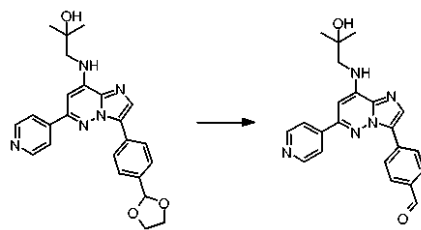
Пример 47. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



48 мг (124 мкмоль) 4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 47а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 4.7 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

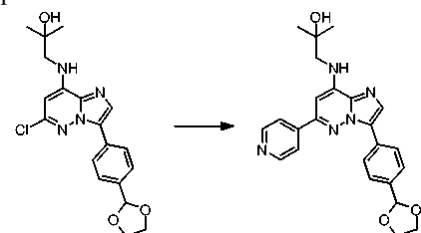
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): δ= 0.76-0.88 (4H), 1.18 (6H), 3.38-3.52 (3H), 4.79 (1H), 6.93 (1H), 7.09 (1H), 7.86 (2H), 8.04 (2H), 8.12 (1H), 8.27 (2H), 8.73 (2H), 10.16 (1H) ppm.

Промежуточный пример 47а. 4-{8-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензальдегид



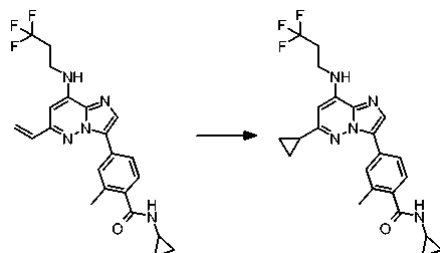
69 мг (160 мкмоль) 1-(3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 47b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 51.5 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 47b. 1-(3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



200 мг (514 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 51.5 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

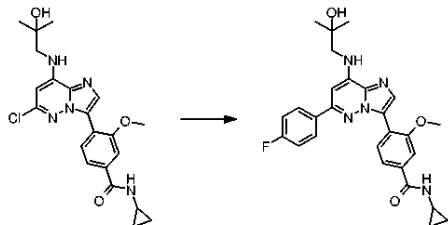
Пример 48. N-Циклопропил-4-{6-циклопропил-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



Раствор 31 мг (72 мкмоль) N-циклопропил-2-метил-4-{8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]-6-винилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамида, приготовленного в соответствии с примером 41 в 3.5 мл тетрагидрофурана охладили до 3°C, добавили 5 мл раствора диазометана в диэтиловом эфире с последующим добавлением 0.81 мг палладий(II) диацетата, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворители удалили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 5.8 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

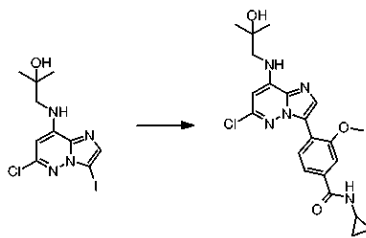
Пример 49. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид



75 мг (174 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 49а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 18.5 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

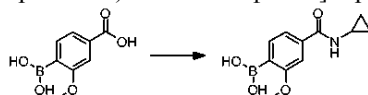
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.57 (2H), 0.69 (2H), 1.19 (6H), 2.85 (1H), 3.39 (2H), 3.89 (3H), 4.78 (1H), 6.77 (1H), 6.87 (1H), 7.31 (2H), 7.54 (1H), 7.56 (1H), 7.87 (1H), 8.03 (2H), 8.25 (1H), 8.51 (1H) ppm.

Пример 49а. 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамид



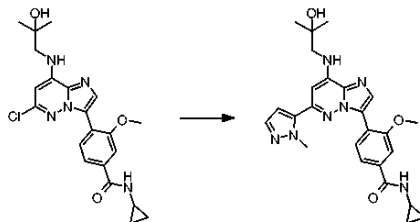
1.0 г (2.73 ммоль) 1-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)-2-метоксифенил]бороновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 49b с получением после обработки и очистки 741 мг (60%) указанного в заголовке соединения.

Пример 49b. [4-(Циклопропилкарбамоил)-2-метоксифенил]бороновая кислота



Суспензию 3,0 г (15.3 ммоль) 4-(дигидроксифенил)-3-метоксибензойной кислоты, 874 мг циклопропанамин и 3.5 г N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида в 93 мл дихлорметана перемешивали всю ночь при 23°C. Добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой промыли бринем и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 2.60 г (72%) указанного в заголовке соединения.

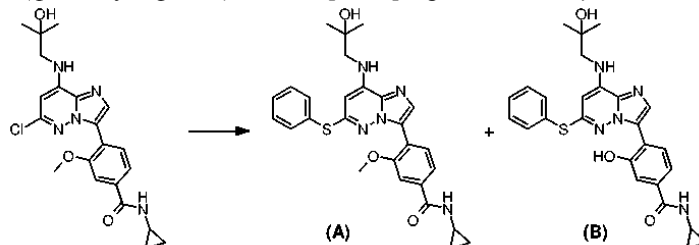
Пример 50. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид



75 мг (174 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 49a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 14.8 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

Пример 51. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид (A) и N-циклопропил-3-гидрокси-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид (B)

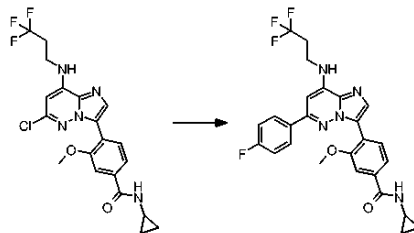


К раствору 76.9 мг бензолтиола в 1.0 мл диметилсульфоксида добавили 27.9 мг гидрида натрия (60%), и смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Затем добавили 50 мг (116 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 49a, и смесь нагревали при 120°C с помощью микроволнового излучения в течение 1 ч. Добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и метанола. Органический слой промыли бринем и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 8.0 мг (18%) указанного в заголовке соединения A и 15.3 мг (27%) указанного в заголовке соединения B.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) 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.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) В: 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.

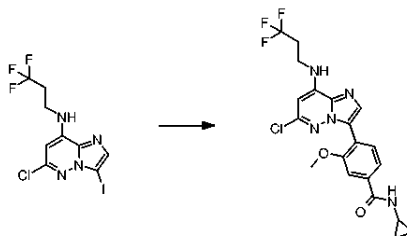
Пример 52. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид



65 мг (143 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 52а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 14.3 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

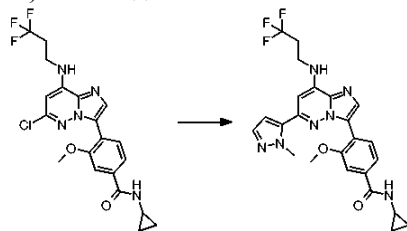
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.66 (2H), 0.91 (2H), 2.59 (2H), 2.95 (1H), 3.75 (2H), 3.97 (3H), 6.00 (1H), 6.32 (1H), 6.39 (1H), 7.17 (2H), 7.33 (1H), 7.58 (1H), 7.90 (2H), 8.01 (1H), 8.37 (1H) ppm.

Промежуточный пример 52а. 4-{6-Хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамид



484 мг (1.24 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо-[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 6b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)-2-метоксифенил]бороновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 49b с получением после обработки и очистки 163 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

Пример 53. N-Циклопропил-3-метокси-4-{6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид

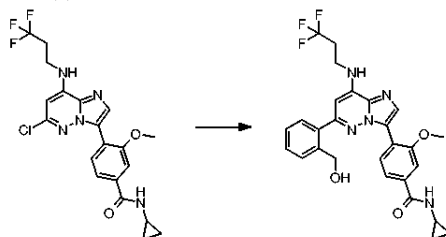


65 мг (143 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 52а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 3.6 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

Пример 54

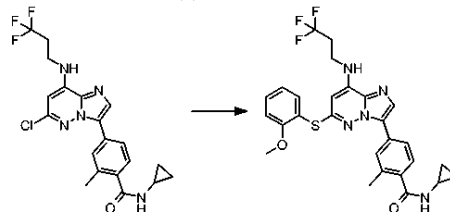
N-циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид



50 мг (110 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 52а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 11.8 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

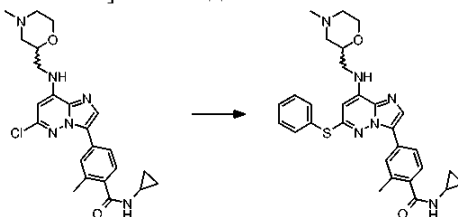
Пример 55. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-метоксифенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метоксифенилтиола с получением после обработки и очистки 9.2 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

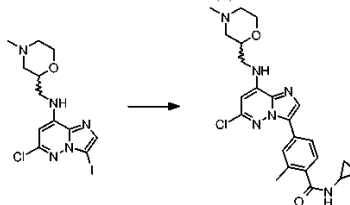
Пример 56. (RS)-*N*-Циклопропил-2-метил-4-[8-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил]бензамид



75 мг (165 мкмоль) (RS)-4-(6-хлор-8-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил)-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 56а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 21.6 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

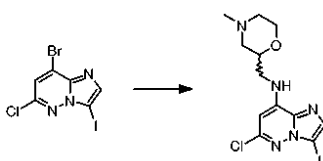
^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ = 0.49 (2H), 0.65 (2H), 1.70 (1H), 1.93 (1H), 2.13 (3H), 2.20 (3H), 2.53 (1H), 2.64 (1H), 2.79 (1H), 3.25-3.34 (2H), 3.43 (1H), 3.62 (1H), 3.73 (1H), 6.10 (1H), 7.10 (1H), 7.42 (1H), 7.45-7.51 (3H), 7.59-7.67 (3H), 7.71 (1H), 7.92 (1H), 8.23 (1H) ppm.

Промежуточный пример 56а. (RS)-4-(6-Хлор-8-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил)-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



352 мг (864 мкмоль) (RS)-6-хлор-3-йод-*N*-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 56b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью *N*-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 372 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

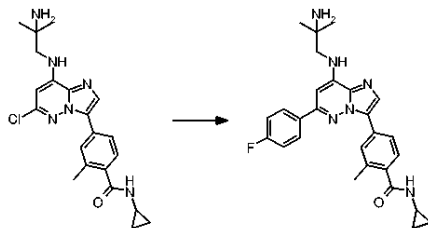
Промежуточный пример 56b. (RS)-6-Хлор-3-йод-*N*-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амин



370 мг (1.03 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодидамидазо[1,2-*b*]-пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помо-

щью 1-[(2RS)-4-метилморфолин-2-ил]метанамина с получением после обработки и очистки 359 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

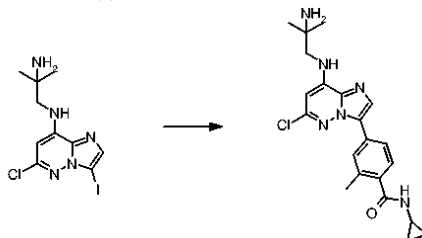
Пример 57. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-(4-фторфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 57а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 17.9 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

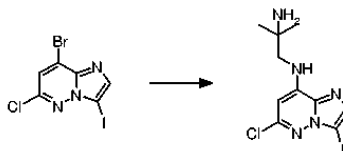
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.63 (2H), 0.90 (2H), 1.25 (2H), 1.29 (6H), 2.55 (3H), 2.93 (1H), 3.27 (2H), 5.94 (1H), 6.34 (1H), 6.41 (1H), 7.17 (2H), 7.45 (1H), 7.81 (1H), 7.91-7.98 (3H), 8.04 (1H) ppm.

Промежуточный пример 57а. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-хлоримидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



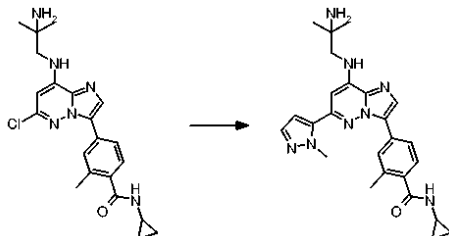
1.07 г (2.93 ммоль) N^1 -(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-2-метилпропан-1,2-диамина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 57b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензида с получением после обработки и очистки 809 мг (64%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 57b. N^1 -(6-Хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-2-метилпропан-1,2-диамин



2.00 г (5.58 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 2-метилпропан-1,2-диамина с получением после обработки и очистки 1.08 г (53%) указанного в заголовке соединения.

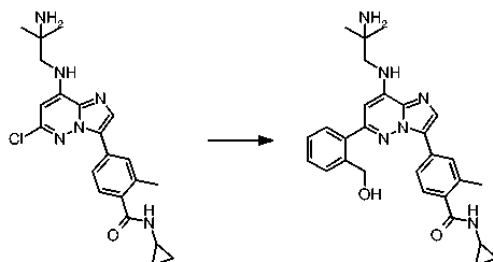
Пример 58. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 57а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью 1-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением после обработки и очистки 27.5 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

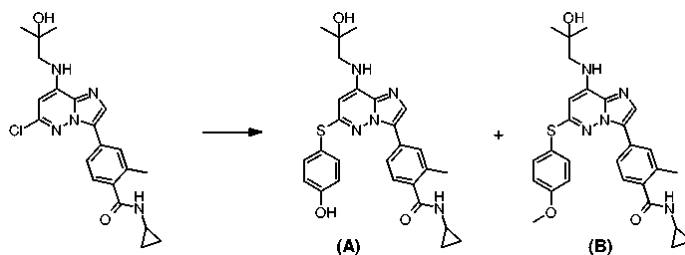
Пример 59. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-хлоримидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 57а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 30.0 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 60. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-гидроксифенил) сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (А) и N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метоксифенил)сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (В)

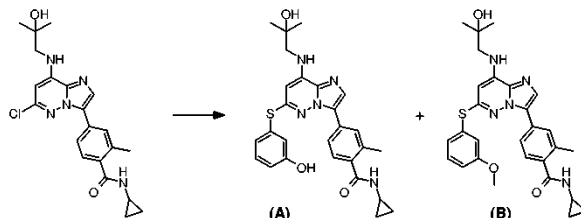


75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 50 мг (43%) указанного в заголовке соединения А и 8.8 мг (5%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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.

¹H-ЯМР (CDCl₃) В: 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.

Пример 61. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-гидроксифенил) сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (А) и N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метоксифенил)сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (В)

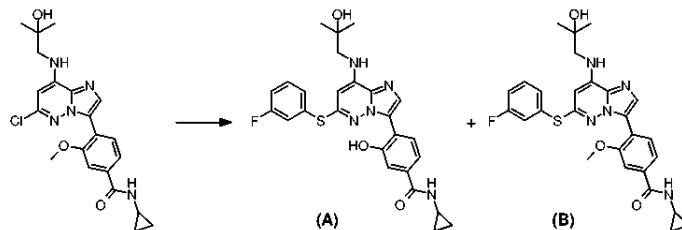


75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 26.9 мг (21%) указанного в заголовке соединения А и 14.9 мг (15%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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-ЯМР (CDCl₃) В: 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.

Пример 62. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-3-гидроксибензамид (A) и N-циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-3-метоксибензамид (B)

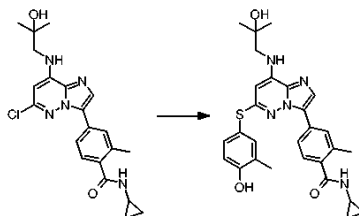


150 мг (349 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 49а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 3.3 мг (2%) указанного в заголовке соединения А и 2.5 мг (1%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

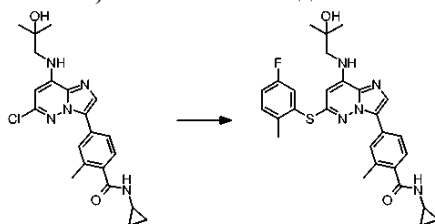
Пример 63. N-Циклопропил-4-{6-[(4-гидрокси-3-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метил-4-сульфанилфенола с получением после обработки и очистки 27.6 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

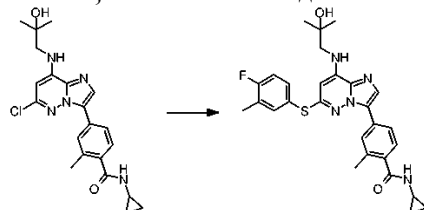
Пример 64. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фтор-2-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 47.7 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

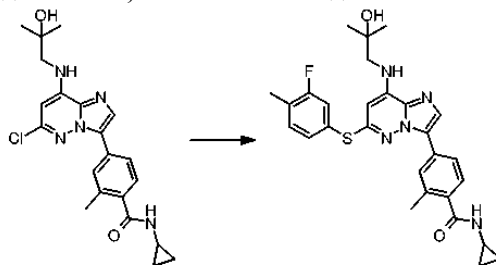
Пример 65. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фтор-3-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 25.9 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

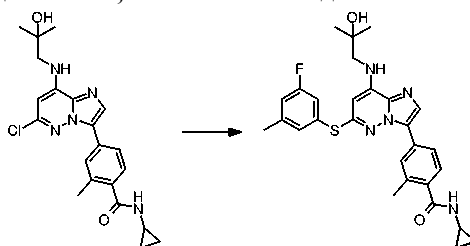
Пример 66. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-4-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-4-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 41.7 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

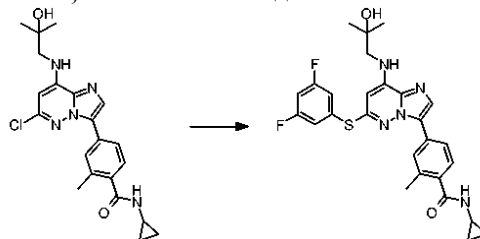
Пример 67. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 33 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

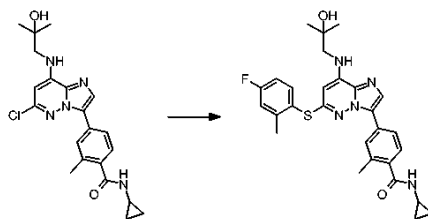
Пример 68. N-Циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,5-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 5.7 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

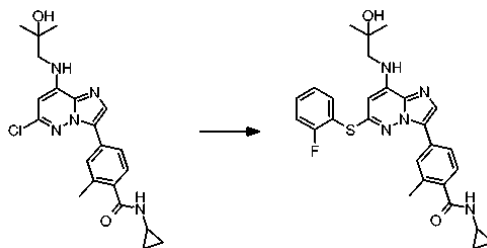
Пример 69. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фтор-3-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 32.1 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

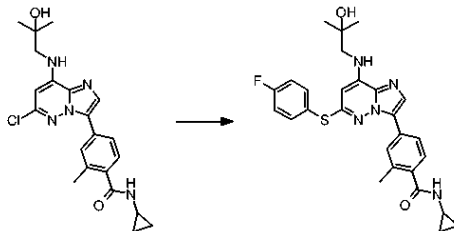
Пример 70. N-Циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 36.8 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

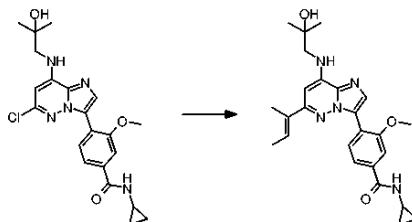
Пример 71. N-циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 31.6 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 72. 4-{6-[(2E)-Бут-2-ен-2-ил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамид

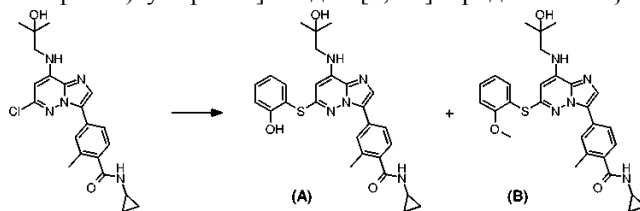


75 мг (174 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 49а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (2Z)-бут-2-ен-2-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 26.9 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 73. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-гидроксифенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (A) и N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-метоксифенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (B)

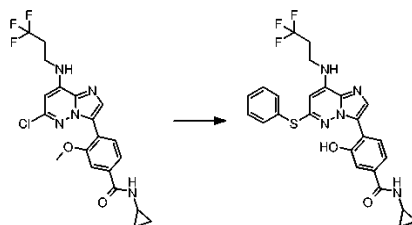


100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 43.1 мг (35%) указанного в заголовке соединения А и 5.8 мг (4%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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-ЯМР (CDCl₃) В: 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.

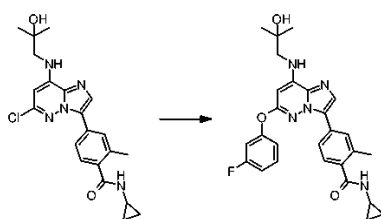
Пример 74. N-циклопропил-3-гидрокси-4-{6-(фенилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



29.5 мг (67 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 52а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 19 мг (52%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

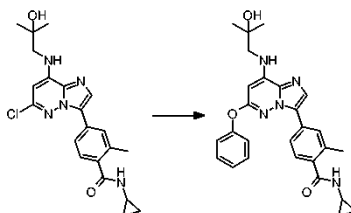
Пример 75. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 13.9 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

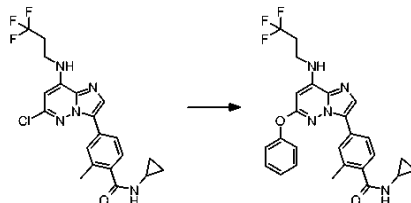
Пример 76. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью фенола с получением после обработки и очистки 15.1 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

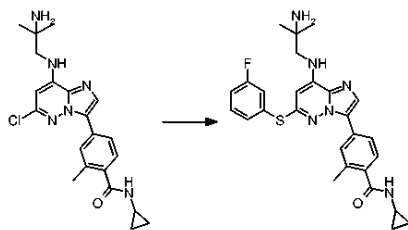
Пример 77. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-фенокси-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью фенола с получением после обработки и очистки 5.7 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

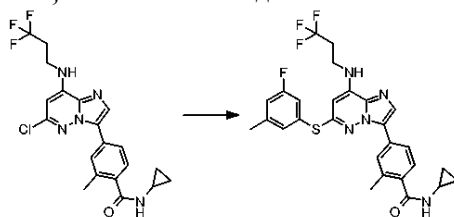
Пример 78. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-[(3-фторфенил)сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



250 мг (605 мкмоль) 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-хлоримидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 57а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 9.8 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

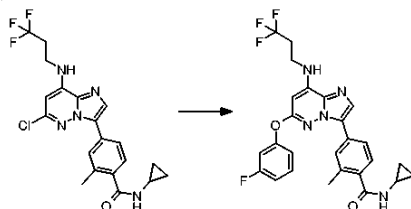
Пример 79. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 6.9 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 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.

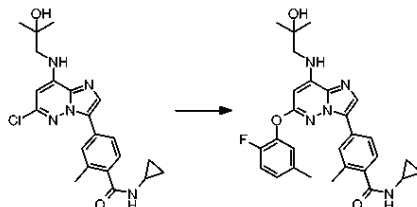
Пример 80. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 9.1 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

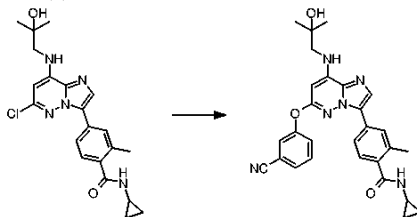
Пример 81. N-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-5-метилфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 5.2 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

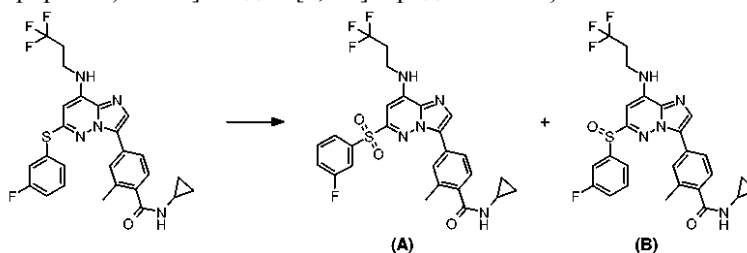
Пример 82. 4-{6-(3-Цианофенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-гидроксибензонитрил с получением после обработки и очистки 5.8 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ = 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.

Пример 83. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфонил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (A) и (RS)-N-циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфонил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (B)



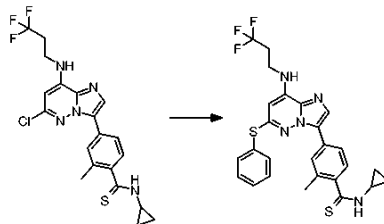
К раствору 50 мг (121 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфонил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 209 в 1.0 мл дихлорметана добавили 0.71 мг метил(триоксо)рения, 1.77 мг изоникотинонитрила и 58 мкл водной перекиси водорода (30%). Смесь перемешивали в течение двух дней при 23°C, влили в раствор тиосульфата натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 14.9 мг (53%) указанного в заголовке соединения A и 4.5 мг (8%) указанного в заголовке соединения B.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) A: δ = 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.

^1H -ЯМР (CDCl_3) B: δ = 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.

Пример 84. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(фенилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имид-

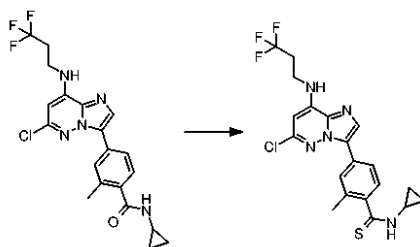
азо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



59.1 мг (130 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензолкарботиоамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 84а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 7.1 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

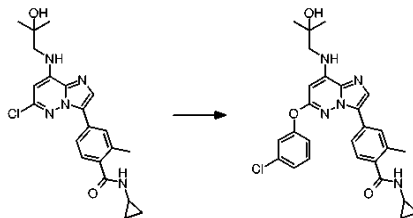
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.75 (2H), 1.05 (2H), 2.30 (3H), 2.47 (2H), 3.41 (1H), 3.56 (2H), 5.87 (2H), 7.16 (1H), 7.27 (1H), 7.41-7.50 (3H), 7.57-7.71 (5H) ppm.

Промежуточный пример 84а. 4-{6-Хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензолкарботиоамид



Смесь, содержащую 100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, 25.4 мг пентасульфида фосфора и 0.47 мл пиридина нагревали при 115°C в течение 4 ч. Добавили воду и брин, и смесь экстрагировали несколько раз этилацетатом. Комбинированные органические слои высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 65.7 мг (63%) указанного в заголовке соединения.

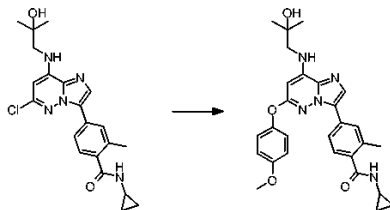
Пример 85. 4-{6-(3-Хлорфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-хлорфенола с получением после обработки и очистки 9.3 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

Пример 86. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(4-метоксифенокси) имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

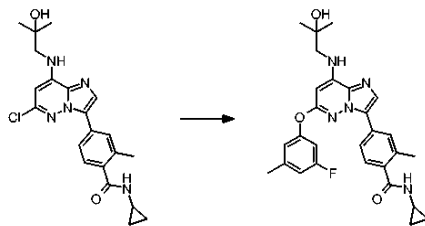


50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-метоксифенола с получением после обработки и очистки 22.5 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

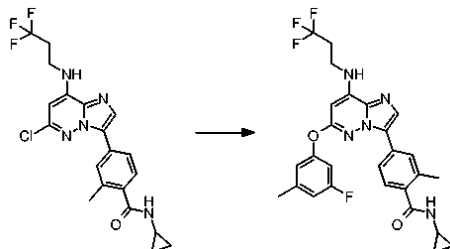
Пример 87. N-Циклопропил-4-{6-(3-фтор-5-метилфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 12.0 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

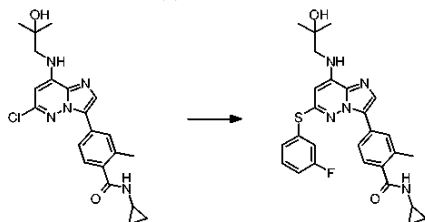
Пример 88. N-Циклопропил-4-{6-(3-фтор-5-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (114 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 7.6 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

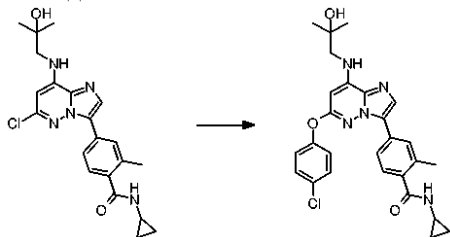
Пример 89. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



300 мг (725 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 27.9 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 90. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

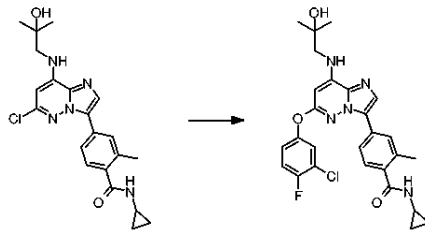


50 мг (121 мкмоль) 4-{6-Хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а,

преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлорфенола с получением после обработки и очистки 14.5 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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), 7.00 (1H), 7.17 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (2H), 7.64 (1H), 7.73 (1H), 7.92 (1H), 8.22 (1H) ppm.

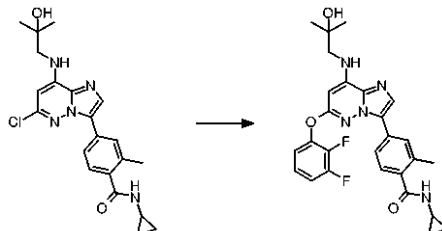
Пример 91. 4-{6-(3-Хлор-4-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-хлор-4-фторфенола с получением после обработки и очистки 16.2 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

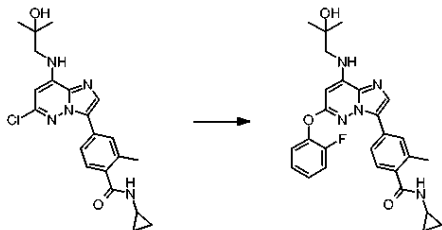
Пример 92. *N*-Циклопропил-4-{6-(2,3-дифторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 5.8 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃ + CD₃OD): 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.

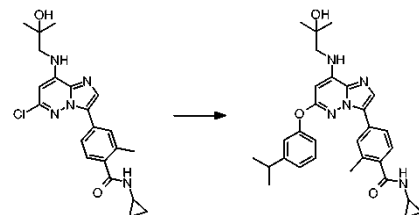
Пример 93. *N*-Циклопропил-4-{6-(2-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фторфенола с получением после обработки и очистки 4.2 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 94. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(3-изопропилфенокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

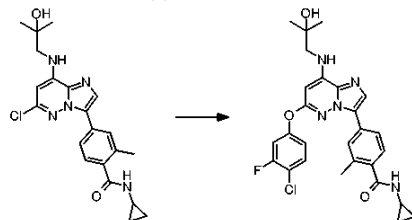


50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-

ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропилфенола с получением после обработки и очистки 9.0 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ = 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.

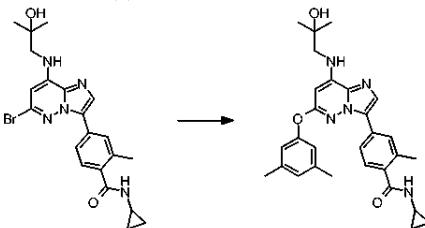
Пример 95. 4-{6-(4-Хлор-3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (121 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлор-3-фторфенола с получением после обработки и очистки 4.0 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ = 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.

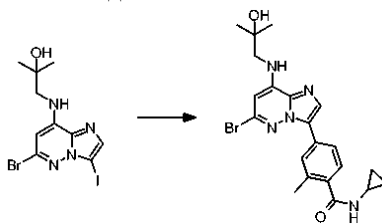
Пример 96. N-Циклопропил-4-{6-(3,5-диметилфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,5-диметилфенола с получением после обработки и очистки 14.6 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

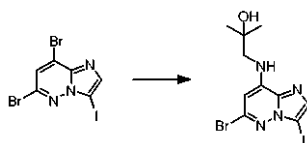
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.87 (2H), 1.45 (6H), 2.28 (3H), 2.33 (6H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 3.83 (1H), 5.86 (1H), 5.92 (1H), 6.59 (1H), 6.83 (2H), 6.87 (1H), 7.21 (1H), 7.63 (1H), 7.65 (1H), 7.73 (1H) ppm.

Промежуточный пример 96а. 4-{6-Бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



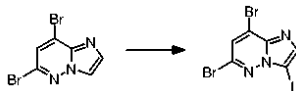
809 мг (1.97 ммоль) 1-[(6-бром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 659 мг (73%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 96b. 1-[(6-Бром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-2-метилпропан-2-ол



1.0 г (2.48 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением после обработки и очистки 915 мг (90%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 96с. 6,8-Дибром-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин



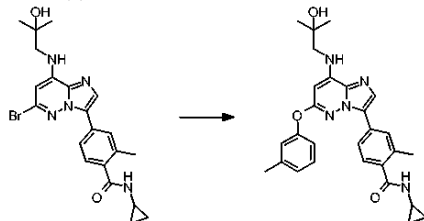
Смесь, содержащую 3.64 г (10.5 ммоль) 6,8-дибромимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96d, 2.8 г N-йодсукцинимид, 72.6 мл N,N-диметилформамида нагревали при 60°C в течение 3 ч. Добавили 1.4 г N-йодсукцинимид и продолжили нагревание в течение дополнительных 4 ч. Большинство растворителя удалили, добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу промыли водой, раствором тиосульфата и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 3.64 г (86%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 96d. 6,8-Дибромимидазо[1,2-б]пиридазин



Смесь 5.0 (14.0 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, 30 мл раствора бромистого водорода в уксусной кислоте (33%) перемешивали при 120°C в течение 1 ч при микроволновом излучении. Смесь влили в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли раствором тиосульфата натрия и гидрокарбоната натрия и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 3.0 г (78%) указанного в заголовке соединения.

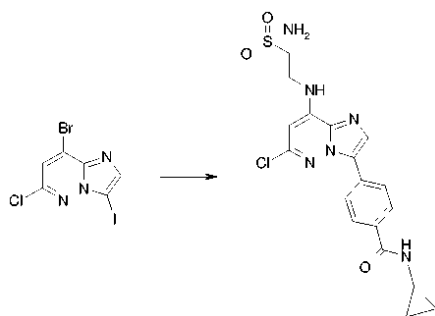
Пример 97. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(3-метилфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-метилфенола с получением после обработки и очистки 17.1 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

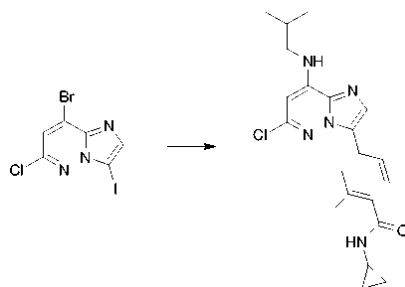
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.61 (2H), 0.87 (2H), 1.46 (6H), 2.26 (3H), 2.37 (3H), 2.89 (1H), 3.31 (2H), 5.87 (1H), 5.94 (1H), 6.61 (1H), 6.98-7.09 (3H), 7.19 (1H), 7.29 (1H), 7.59 (1H), 7.63 (1H), 7.70 (1H) ppm.

Пример 98. 4-{6-Хлор-8-[(2-сульфамойлэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид



8-Бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазин (0.3 ммоль), приготовленный в соответствии с промежуточным примером 1с, 2-аминоэтансульфонамида гидрохлорид (1:1) (0.3 ммоль, 1.0 экв.) и ДИПЭА (3 экв., 157 мкл) соединили с 3мл НМП в запечатанном сосуде и нагревали при 160°C при микроволновом излучении в течение 30 мин. После охлаждения добавили [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороную кислоту (1.2 экв., 74 мг), Pd(dppf)Cl₂ (0.2 экв., 49 мг) и карбонат калия (3 экв., 900 мкл, 1М в воде), и смесь нагревали при 80°C всю ночь. После охлаждения раствор профильтровали и подвергли препаративной ВЭЖХ с получением 4-{6-хлор-8-[(2-сульфамойлэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид (45 мг, 35 %): СВЭЖХ-МС: RT = 0.92 мин; m/z (ES⁺) 435.9 [M⁺]; требуемая MW = 434.9.

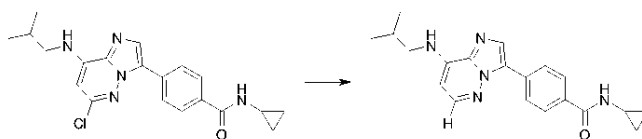
Промежуточный пример 99. 4-{6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



6 г (16.7 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с примером 98 с помощью 2-метилпропан-1-амин и N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 1.27 г (19%) указанного в заголовке соединения. СВЭЖХ-МС: RT = 1.32 мин; m/z (ES+) 398.9 [MH⁺]; требуемая MW = 397.9.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

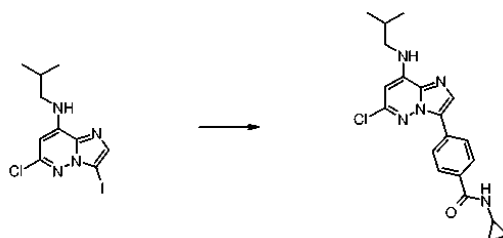
Пример 100. N-Циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил} бензамид



100 мг (260 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 100а, растворили в 50 мл этанола и подвергли поточному гидрированию с помощью H-Cube с картриджем Pd/C 10% CATCART 30 при 30°C, 10 бар и 0.8 мл/мин потоке. В результате очистки с помощью обращено-фазной ВЭЖХ получили 21.1 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС: RT = 1.13 мин; m/z (ES+) 350.4 [MH⁺]; требуемая MW = 349.4. ¹H-ЯМР (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.

Промежуточный пример 100а. 4-{6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид

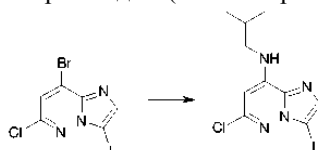


1 ммоль 6-хлор-3-йод-N-(2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин (10 мл, 0.1 М в НМП), приготовленного в соответствии с промежуточным примером 100b, 1.5 ммоль [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты, 0.2 ммоль Pd(dppf)Cl₂ и 3 ммоль карбоната калия (3 мл, 1М в воде, 3 экв.) соединили в запечатанном сосуде и нагревали при 150°C в течение 180 мин. После охлаждения, смесь обработали водой и экстрагировали этилацетатом, комбинированные органические слои высушили и сконцентрировали, очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (Этилацетат : Петролейный эфир 1:5) дают 115 мг (30 %) указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС: RT = 1.29 мин; m/z (ES+) 384.9 [MH⁺]; требуемая MW 383.9.

¹H-ЯМР (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.

Промежуточный пример 100b. 6-Хлор-3-йод-N-(2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин

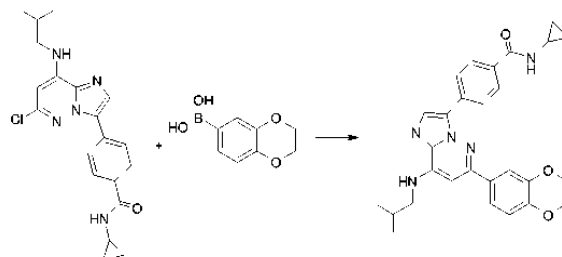


К раствору 200 мг (0.558 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с в 4 мл N,N-диметилформамида добавили 122 мг 2-метилпропан-1-амин, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана и метанола. Органическую фазу промыли водой и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью

хроматографии с получением 188 мг (96%) указанного в заголовке соединения. СВЭЖХ-МС: RT = 1.36 мин; m/z (ES+) 351.6 [МН⁺]; требуемая MW 350.6.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 1.04 (6H), 2.00 (1H), 3.13 (2H), 6.00 (1H), 7.27 (1H), 7.53 (1H) ppm.

Пример 101. 3-[4-(2-Циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-6-этинил-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



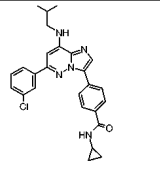
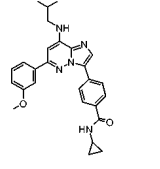
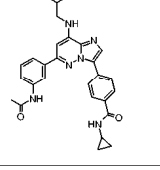
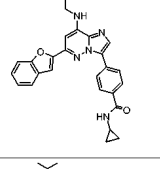
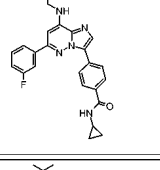
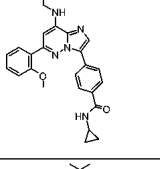
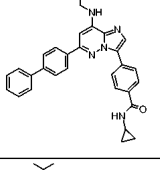
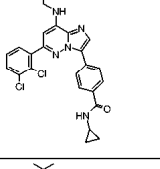
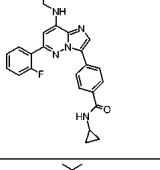
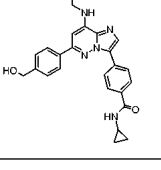
0.1 ммоль 4-{6-хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-бензамид (1 мл, 0.1 М в НМП), приготовленного в соответствии с промежуточным примером 100а, 0.4 ммоль 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илбороновой кислоты (0.8 мл, 0.5 М в НМП, 4 экв.), 0.02 ммоль Pd(dppf)Cl₂ (0.3 экв., 800 мкл, 0.0375 М в НМП) и 0.3 ммоль карбоната калия (0.3 мл, 1М в воде, 3 экв.) соединили в запечатанном сосуде и нагревали при 150°C при микроволновом излучении в течение 90 мин. После охлаждения раствор профильтровали и подвергли препаративной ВЭЖХ с получением 4.2 мг (8 %) указанного в заголовке соединения. СВЭЖХ-МС: RT = 1.34 мин; m/z (ES+) 484.6 [МН⁺]; требуемая MW = 483.6.

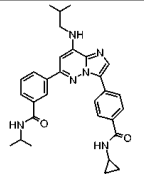
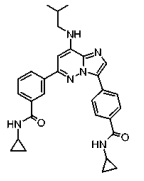
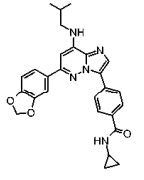
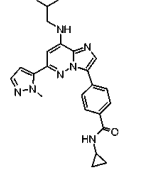
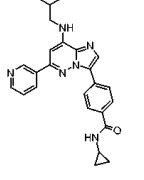
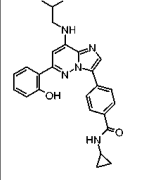
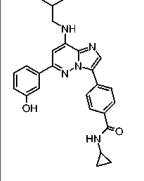
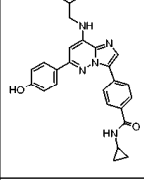
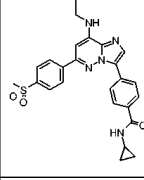
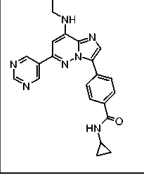
Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с вышеописанной процедурой с помощью подходящего промежуточного соединения и подходящего структурного элемента бороновой кислоты [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метод А, если не указано иное]:

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
102		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(нафтаден-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.47 Mwfound = 476.6 MWcalc = 475.6
103		N-циклопропил-4-{6-[3-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.18 Mwfound = 456.6 MWcalc = 455.6

104		N-циклопропил-4-{6-(4-фторфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.39 MWfound = 444.5 MWcalc = 443.5
105		N-циклопропил-4-{6-(3-метилфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.44 MWfound = 440.6 MWcalc = 439.6
106		N-циклопропил-4-{6-(2,3-диметилфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.46 MWfound = 454.6 MWcalc = 453.6
107		4-{6-[2-(Ацетиламино)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.22 MWfound = 483.6 MWcalc = 482.6
108		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.32 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
109		4-{3-[4-(Циклопропилкарбамонил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N,N-диметилбензамид	RT = 1.19 MWfound = 497.6 MWcalc = 496.6
110		N-циклопропил-4-{6-(2-метилфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.41 MWfound = 440.6 MWcalc = 439.6
111		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.18 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
112		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.23 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
113		4-{6-(4-Карбамонилфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.10 MWfound = 469.6 MWcalc = 468.6

114		4-{6-(3-Карбамоилфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.11 MWfound = 469.6 MWcalc = 468.6
115		N-циклопропил-4-{6-(изохинолин-4-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.21 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
116		4,4'-{8-[(2-Метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3,6-диил}бис(N-циклопропилбензамид)	RT = 1.21 MWfound = 509.6 MWcalc = 508.6
117		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.12 MWfound = 430.5 MWcalc = 429.5
118		N-циклопропил-4-{6-(изохинолин-5-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.09 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
119		3-{3-[4-(Циклопропилкарбамоил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-метилбензамид	RT = 1.16 MWfound = 483.6 MWcalc = 482.6
120		4-{3-[4-(Циклопропилкарбамоил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-(пропан-2-ил)бензамид	RT = 1.25 MWfound = 511.6 MWcalc = 510.6
121		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(тиофен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.36 MWfound = 432.6 MWcalc = 431.6
122		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(тиофен-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.35 MWfound = 432.6 MWcalc = 431.6
123		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-[4-(триформетил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.49 MWfound = 494.5 MWcalc = 493.5

124		4-({6-(3-Хлорфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.48 MWfound = 461.0 MWcalc = 460.0
125		N-циклопропил-4-({6-(3-метоксифенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.38 MWfound = 456.6 MWcalc = 455.6
126		4-({6-[3-(Ацетиламино)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.19 MWfound = 483.6 MWcalc = 482.6
127		4-({6-(1-Бензофуран-2-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.48 MWfound = 466.5 MWcalc = 465.5
128		N-циклопропил-4-({6-(3-фторфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.40 MWfound = 444.5 MWcalc = 443.5
129		N-циклопропил-4-({6-(2-метоксифенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.34 MWfound = 456.6 MWcalc = 455.6
130		4-({6-(Бифенил-4-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.56 MWfound = 502.6 MWcalc = 501.6
131		N-циклопропил-4-({6-(2,3-дихлорфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.49 MWfound = 495.4 MWcalc = 494.4
132		N-циклопропил-4-({6-(2-фторфенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.38 MWfound = 444.5 MWcalc = 443.5
133		N-циклопропил-4-({6-[4-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.17 MWfound = 456.6 MWcalc = 455.6

134		3-{3-[4-(1-((2-метилпропил)карбамоил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-(пропан-2-ил)бензамид	RT = 1.26 MWfound = 511.6 MWcalc = 510.6
135		N-циклопропил-3-{3-[4-(циклопропилкарбамоил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}бензамид	RT = 1.21 MWfound = 509.6 MWcalc = 508.6
136		4-{6-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.34 MWfound = 470.5 MWcalc = 469.5
137		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.19 MWfound = 430.5 MWcalc = 429.5
138		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.11 MWfound = 427.5 MWcalc = 426.5
139		N-циклопропил-4-{6-(2-гидроксифенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.35 MWfound = 442.5 MWcalc = 441.5
140		N-циклопропил-4-{6-(3-гидроксифенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.21 MWfound = 442.5 MWcalc = 441.5
141		N-циклопропил-4-{6-(4-гидроксифенил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.18 MWfound = 442.5 MWcalc = 441.5
142		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-[4-(метилсульфонил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.21 MWfound = 504.6 MWcalc = 503.6
143		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.13 MWfound = 428.5 MWcalc = 427.5

144		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.21 MWfound = 477.6 MWcalc = 476.6
145		N-циклопропил-4-{6-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-8-[(2-метилпропил)-амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 0.84 MWfound = 466.5 MWcalc = 465.5
146		N-циклопропил-4-(6-{4-[(метилкарбамонил)амино]фенил}-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.13 MWfound = 498.6 MWcalc = 497.6
147		4-{6-(5-Циано-пиридин-3-ил)-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.23 MWfound = 452.5 MWcalc = 451.5
148		N-циклопропил-4-{6-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.26 MWfound = 508.6 MWcalc = 507.6
149		5-{3-[4-(Циклопропилкарбамонил)фенил]-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	RT = 1.18 MWfound = 484.6 MWcalc = 483.6
150		N-циклопропил-4-(6-{4-[(диметилкарбамонил)амино]фенил}-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.18 MWfound = 512.6 MWcalc = 511.6
151		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.07 MWfound = 482.5 MWcalc = 481.5
152		N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-фенил-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.39 MWfound = 426.5 MWcalc = 425.5
153		N-циклопропил-4-{6-[3-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидроксипропил)-амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.00 MWfound = 486.6 MWcalc = 485.6

154		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.93 MWfound = 460.5 MWcalc = 459.5
155		N-циклопропил-4-{6-[4-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.97 MWfound = 486.6 MWcalc = 485.6
156		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.91 MWfound = 457.5 MWcalc = 456.5
157		N-циклопропил-4-{6-(фуран-3-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.09 MWfound = 446.5 MWcalc = 445.5
158		N-циклопропил-4-{6-(6-этоксипиридин-3-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.20 MWfound = 501.6 MWcalc = 500.6
159		N-циклопропил-4-{6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.06 MWfound = 475.6 MWcalc = 474.6
160		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1Н-пирозол-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.90 MWfound = 446.5 MWcalc = 445.5
161		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.12 MWfound = 459.6 MWcalc = 458.6

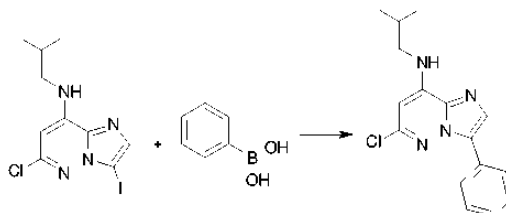
162		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 0.84 MW _{found} = 446.5 MW _{calc} = 445.5
163		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 0.94 MW _{found} = 458.5 MW _{calc} = 457.5
164		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 0.80 MW _{found} = 471.6 MW _{calc} = 470.6
165		N-циклопропил-4-{{6-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 1.04 MW _{found} = 504.6 MW _{calc} = 503.6
166		N-циклопропил-4-{{6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 1.06 MW _{found} = 462.6 MW _{calc} = 461.6

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 51 с помощью подходящих структурных элементов спирта или тиола [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
167		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-5-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 1.03 MW _{found} = 523.6 MW _{calc} = 522.6
168		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(хинолин-6-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид	RT = 0.99 MW _{found} = 523.6 MW _{calc} = 522.6

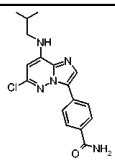
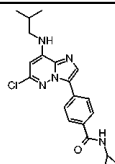
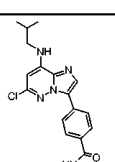
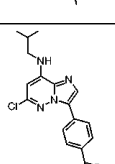
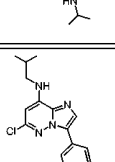
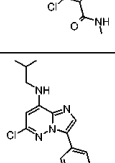
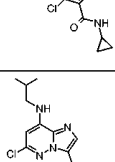
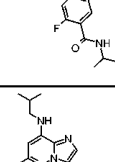
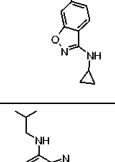
169		N-циклопропил-2-метил-4-{6-(хинолин-6-илокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 547.6 MW _{calc} = 546.6
170		N-циклопропил-2-метил-4-{6-(хинолин-5-илокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.20 MW _{found} = 547.6 MW _{calc} = 546.6
171		4-{6-(циклогексилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.51 MW _{found} = 518.6 MW _{calc} = 517.6
172		4-{6-(циклогексилсульфанил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.36 MW _{found} = 494.7 MW _{calc} = 493.7
173		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.96 MW _{found} = 473.6 MW _{calc} = 472.6
174		N-циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-3-илокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.14 MW _{found} = 497.5 MW _{calc} = 496.5

Пример 175. 3-[4-(2-Циклопропил-1Н-имидазол-5-ил)фенил]-6-этинил-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин

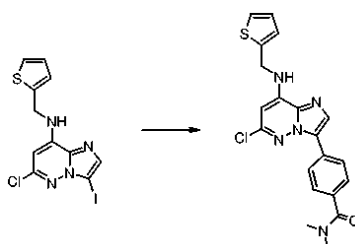


52 мг (150 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-(2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 100b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью фенилбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 7.4 мг (17%) указанного в заголовке соединения. СВЭЖХ-МС: RT = 1.50 мин; m/z (ES+) 301.8 [MH⁺]; требуемая MW = 300.8.

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной выше, с помощью подходящего структурного элемента бороновой кислоты [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

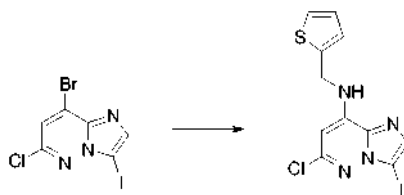
Пример	Структура	Название	Аналитические данные
176		4-(6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 344.8 MW _{calc} = 343.8
177		4-(6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропилбензамид	RT = 1.29 MW _{found} = 384.9 MW _{calc} = 383.9
178		4-(6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-метилбензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 358.8 MW _{calc} = 357.8
179		4-(6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-(пропан-2-ил)бензамид	RT = 1.34 MW _{found} = 386.9 MW _{calc} = 385.9
180		2-Хлор-4-(6-хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-метилбензамид	RT = 1.27 MW _{found} = 393.3 MW _{calc} = 392.3
181		2-Хлор-4-(6-хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропилбензамид	RT = 1.34 MW _{found} = 419.3 MW _{calc} = 418.3
182		4-(6-Хлор-8-[(2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-фтор-N-(пропан-2-ил)бензамид	RT = 1.42 MW _{found} = 404.9 MW _{calc} = 403.9
183		6-Хлор-3-[3-(циклопропиламино)-1,2-бензоксазол-6-ил]-N-(2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин	RT = 1.40 MW _{found} = 397.9 MW _{calc} = 396.9
184		6-Хлор-3-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)фенил]-N-(2-метилпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин	RT = 0.95 MW _{found} = 407.9 MW _{calc} = 406.9

Пример 185. 4-{6-Хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,N-диметилбензамид



117 мг (300 мкмоль) 6-хлор-3-йод-N-(тиофен-2-илметил)имидазо[1,2-б]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 185а, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 100а с помощью [4-(диметилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 15 мг (12%) указанного в заголовке соединения. СВЭЖХ-МС: RT = 1.25 мин; m/z (ES+) 412.9 [МН⁺]; требуемая MW 411.9.

Промежуточный пример 185а. 6-хлор-3-йод-N-(тиофен-2-илметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



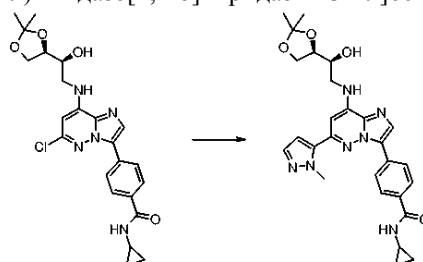
6-Хлор-3-йод-N-(тиофен-2-илметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин приготовили по аналогии с примером 100b с помощью 1-(тиофен-2-ил)метанамина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с с получением после обработки и очистки 80% указанного в заголовке соединения.

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной выше, с помощью подходящего структурного элемента бороновой кислоты [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
186		2-Хлор-4-{6-хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-метилбензамид	RT = 1.24 MW _{found} = 433.3 MW _{calc} = 432.3
187		2-Хлор-4-{6-хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид	RT = 1.31 MW _{found} = 459.4 MW _{calc} = 458.4
188		4-{6-Хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-фтор-N-(пропан-2-ил)бензамид	RT = 1.40 MW _{found} = 444.9 MW _{calc} = 443.9
189		6-Хлор-3-{3-(циклопропиламино)-1,2-бензоксазол-6-ил}-N-(тиофен-2-илметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин	RT = 1.37 MW _{found} = 437.9 MW _{calc} = 436.9

190		4-{6-Хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-метилбензамид	RT = 1.45 MW _{found} = 398.9 MW _{calc} = 397.9
191		4-{6-Хлор-8-[(тиофен-2-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.14 MW _{found} = 384.9 MW _{calc} = 383.9

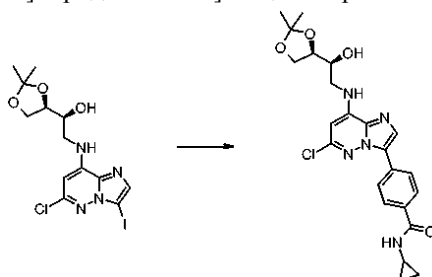
Пример 192. N-Циклопропил-4-[8-((2S)-2-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид



К смеси 52 мг (94 мкмоль) 4-[6-хлор-8-((2S)-2-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 192а, 33 мг 1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 6.5 мг тетрагис(трифенилфосфин)палладия в 1 мл этанола и 1 мл толуола добавили 0.26 мл водного раствора 10% бикарбоната натрия, и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч при микроволновом излучении. Затем смесь профильтровали, растворитель удалили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 36 мг указанных в заголовке соединений.

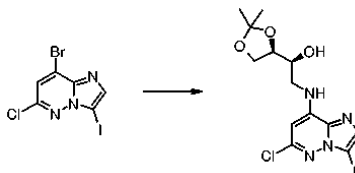
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ = 0.49-0.68 (4H), 1.24 (3H), 1.32 (3H), 2.62 (1H), 3.31 - 3.95 (3H), 3.60 - 4.05 (3H), 4.12 (3H), 6.54 (1H), 6.85 (1H), 7.31 (1H) 7.90 (2H), 8.07 (1H), 8.18 (2H), 8.45 (1H), ppm.

Промежуточный пример 192а. 4-[6-Хлор-8-((2S)-2-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропилбензамид



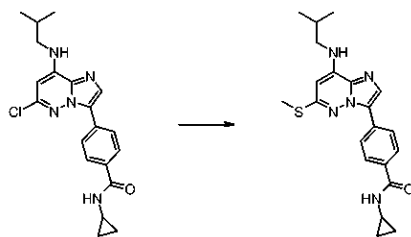
300 мг (684 мкмоль) (1S)-2-[(6-хлор-3-йодиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 192b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 17 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 192b. (1S)-2-[(6-Хлор-3-йодиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино]-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанол



700 мг (1.95 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодиимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью (1S)-2-амино-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанола с получением после обработки и очистки 512 мг (60%) указанного в заголовке соединения.

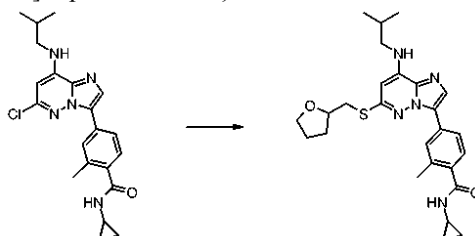
Пример 193. N-Циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



Раствор 450 мг (1172 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 100а, и 330 мг (4690 мкмоль) метилсульфида натрия в 8 мл диметилсульфоксида нагревали в течение 60 мин при 70°C в микроволновой печи. Затем смесь влили в воду, и выделившуюся фазу собрали и высушили в вакууме с получением 460 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (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.

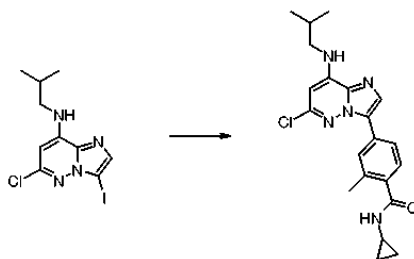
Пример 194. (RS)-N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-[(тетрагидрофуран-2-илметил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



Раствор 45 мг (377 мкмоль) (RS)-тетрагидрофуран-2-илметанэтиола в 1 мл диметилсульфоксида обработали 14 мг (350 мкмоль) гидрида натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавили 100 мг (251 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 194а, и смесь нагревали в течение 2 ч при 70°C. Затем смесь очистили с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением 12 мг указанного в заголовке соединения.

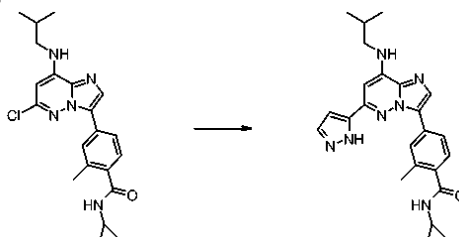
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.48-0.68 (4H), 0.88 (6H), 1.63-1.99 (4H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.08 (2H), 3.22-3.36 (2H), 3.62 (1H), 3.76 (1H), 4.12 (1H), 6.04 (1H), 7.32 (1H), 7.50 (1H), 7.90 (1H), 7.93 (1H), 8.04 (1H), 8.29 (1H) ppm.

Промежуточный пример 194а. 4-[6-Хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид



3.54 г (10.1 ммоль) 6-Хлор-3-йод-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 3b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 1.79 г (45%) указанного в заголовке соединения.

Пример 195. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид

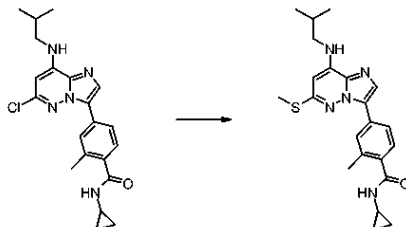


К смеси 125 мг (314 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-цикло-

пропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 194а, 111 мг (942 мкмоль) 1Н-пиразол-5-ил бороновой кислоты, 44 мг Тетракис(трифенилфосфин)палладия в 2 мл этанола и 2 мл толуола добавили 0.63 мл водного 10% раствора бикарбоната натрия, и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч при микроволновом излучении. Затем смесь профильтровали и концентрировали и очистили с помощью хроматографии с получением 41 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.48-0.69 (4Н), 0.91 (6Н), 2.02 (1Н), 2.39 (3Н), 2.82 (1Н), 3.17 (2Н), 6.72 (1Н), 6.78 (1Н), 7.39 (1Н), 7.85 (1Н), 8.00 (1Н), 8.10 - 8.17 (2Н), 8.29 (1Н), ppm.

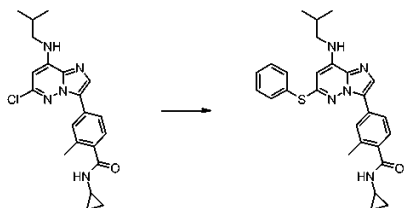
Пример 196. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



Раствор 50 мг (126 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 194а, и 35 мг (503 мкмоль) метилсульфида натрия в 1 мл диметилсульфоксида нагревали в течение 30 мин при 70°C в микроволновой печи. Затем смесь влили в воду, и выделившуюся фазу собрали и высушили в вакууме с получением 26 мг указанного в заголовке соединения как желтое твердое вещество.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.47-0.68 (4Н), 0.88 (6Н), 1.94 (1Н), 2.35 (3Н), 2.55 (3Н), 2.80 (1Н), 3.08 (2Н), 6.06 (1Н), 7.32 (1Н), 7.47 (1Н), 7.90 (1Н), 7.98 (1Н), 8.05 (1Н), 8.29 (1Н), ppm.

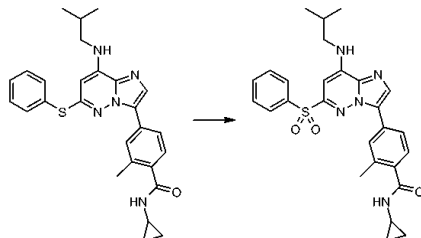
Пример 197. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



Раствор 180 мг (1634 мкмоль) тиофенола в 10 мл диметилсульфоксида обработали 64 мг (1608 мкмоль) гидрида натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавили 100 мг (251 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 194а, и смесь нагревали в течение 1.5 ч при 140°C. Затем смесь влили в ледяную воду и выделившуюся фазу собрали и вслед за этим очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 112 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.48-0.69 (4Н), 0.84 (6Н), 1.87 (1Н), 2.21 (3Н), 2.79 (1Н), 3.03 (2Н), 5.99 (1Н), 7.10 (1Н), 7.49 (3Н), 7.61-7.71 (5Н), 7.92 (1Н), 8.24 (1Н), ppm.

Пример 198. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид

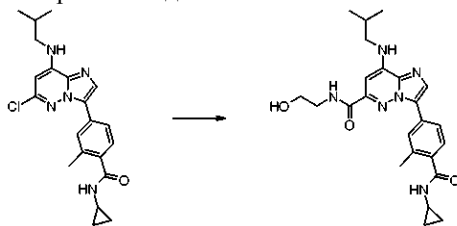


К раствору 105 мг (223 мкмоль) N-циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамида, приготовленного в соответствии с примером 197, в 15 мл DMF добавили и 684 мг (1113 мкмоль) OXONE (пероксимоносульфат калия) небольшими частями. Смесь перемешивали в течение ночи, затем охладили до 0°C и влили в 200 мл холодной воды. Выделившуюся фазу собрали и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 97 мг указанного в заголовке соединения как желтое твердое вещество.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.50-0.69 (4Н), 0.91 (6Н), 1.99 (1Н), 2.30 (3Н), 2.56 (1Н), 3.41 (2Н), 4.31 (1Н), 6.71 (1Н), 7.28 (1Н), 7.66-7.81 (5Н), 8.03 (2Н), 8.12 (1Н), 8.31 (1Н), 8.43(1Н) ppm.

Пример 199. 3-[4-(Циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-N-(2-гидроксиэтил)-8-[(2-метилпропил)

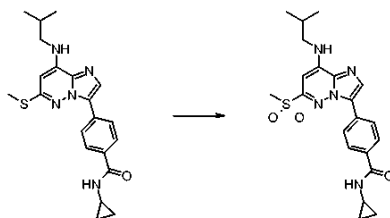
амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-карбоксамид



Раствор 100 мг (251 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 194а, 46 мг (754 мкмоль) аминоэтанола, 66 мг (251 мкмоль) гексакарбонил молибдена, 80 мг (754 мкмоль) бикарбоната натрия, 5.6 мг (25 мкмоль) палладий(II) ацетата и 7.3 мг (25 мкмоль) три-трет-бутилфосфин тетрафторбората в 3 мл диоксана нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч при 140°C. Затем смесь непосредственно представили для хроматографии с обращенной фазой с получением 13 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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 (1H), 8.29 (1H), ppm.

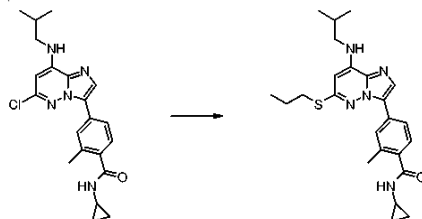
Пример 200. N-Циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



К раствору 410 мг (1037 мкмоль) N-циклопропил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(метилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамида, приготовленного в соответствии с примером 193, добавили в 15 мл DMF и 1912 мг (3110 мкмоль) OXONE (пероксимоносульфат калия) небольшими частями. Смесь перемешивали в течение ночи, затем охладили до 0°C и влили в 200 мл холодной воды. Выделившуюся фазу собрали и высушили в вакууме с получением 291 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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 (1H), 8.46 (1H), ppm.

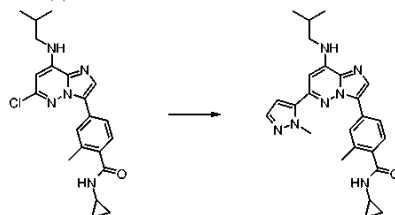
Пример 201. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(пропилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



Раствор 100 мг (251 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 194а, и 49 мг (503 мкмоль) пропан-1-тиолата натрия в 1 мл диметилсульфоксида нагревали в течение 60 мин при 70°C в микроволновой печи. Затем смесь очистили с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением 18.5 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 202. N-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(2-метилпропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид

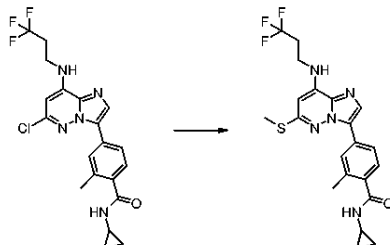


К смеси 100 мг (251 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 194а, 95 мг (750 мкмоль) 1-

метил-1H-пиразол-5-ил) бороновой кислоты, 35 мг Тетракис(трифенилфосфин)палладия в 2 мл этанола и 2 мл толуола добавили 0.5 мл водного 10% раствора бикарбоната натрия, и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч при микроволновом излучении. Затем добавили воду, и органический слой промыли водой и бринном, сконцентрировали и очистили с помощью хроматографии с получением 99 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

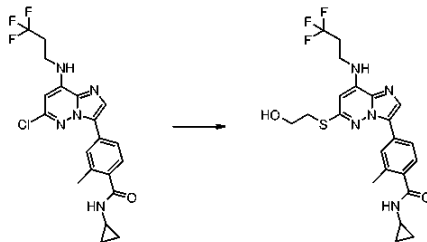
Пример 203. N-циклопропил-2-метил-4-{6-(метилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 193, с использованием 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10a.

¹H-ЯМР (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.

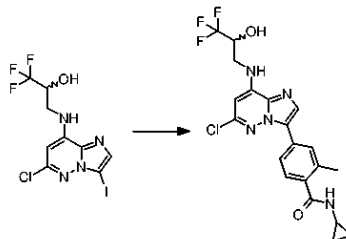
Пример 204. N-Циклопропил-4-{6-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 194 с использованием 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10a.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

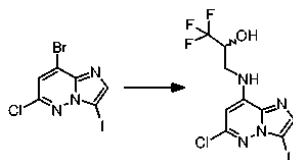
Промежуточный пример 205. (RS)-4-{6-Хлор-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



650 мг (1.60 ммоль) (RS)-3-[(6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-1,1,1-трифторпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 205a, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7b с получением после обработки и очистки 430 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

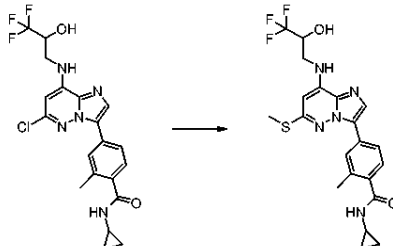
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.48-0.68 (4H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.45 -3.62 (2H), 4.31 (1H), 6.40 (2H), 6.58 (1H), 7.37 (1H), 7.81 (1H), 7.85 (1H), 7.90 (1H), 8.00 (1H), 8.29 (1H), ppm.

Промежуточный пример 205a. (RS)-3-[(6-Хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]-1,1,1-трифторпропан-2-ол



8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с was transformed по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью (RS)-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амин to provide указанное в заголовке соединение.

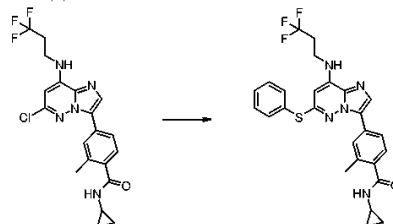
Пример 206. (RS)-N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(метилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 193 с использованием (RS)-4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с примером 205.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

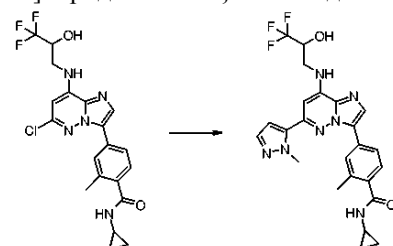
Пример 207. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(фенилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 197 с использованием 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10a.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

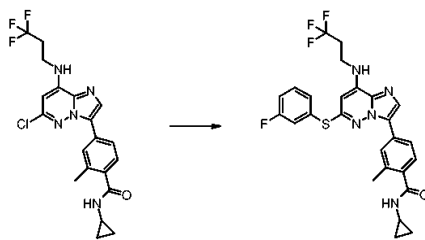
Пример 208. (RS)-N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 211 с использованием (RS)-4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с примером 205.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

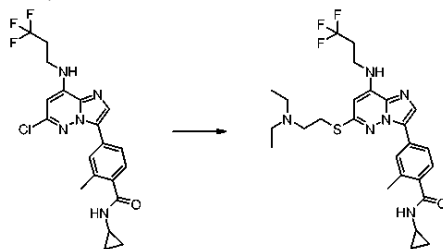
Пример 209. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 194 с использованием 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифтор-пропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10a.

^1H -ЯМР (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.

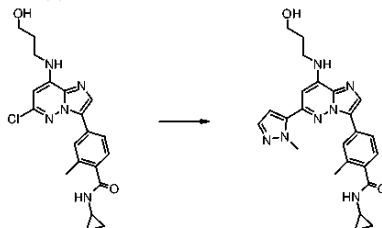
Пример 210. N-циклопропил-4-(6-{2-(диэтиламино)этил}сульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение приготовили в соответствии с процедурой, описанной для примера 194 с использованием 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10a.

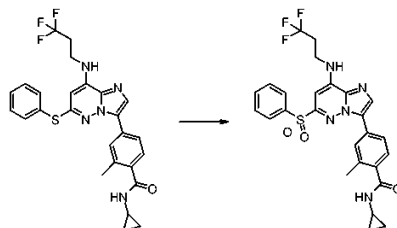
^1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 0.86 (6H), 2.36 (3H), 2.59-2.71 (4H), 2.79 (1H), 3.23 - 3.33 (multiple H, overlaps with water peak), 3.54 (2H), 6.13 (1H), 7.32 (1H), 7.52 (1H), 7.91 (1H), 7.95 (1H), 8.02 (1H) 8.28 (1H), ppm.

Пример 211. N-Циклопропил-4-{8-[(3-гидроксипропил)амино]-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



К смеси 51 мг (128 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного по аналогии с примером 205, с использованием 3-гидрокси-п-пропиламина, 80 мг (380 мкмоль) 1-метил-1H-пиразол-5-ил сложного эфира пинакола боронной кислоты, 18 мг Тетракис(трифенилфосфин)палладия в 1 мл этанола и 1 мл толуола добавили 0.27 мл водного 10% раствора бикарбоната натрия, и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч при микроволновом излучении. Затем добавили воду и этилацетат, и органический слой промыли водой и бринном, сконцентрировали и обработали дихлорметаном. Оставшееся нерастворившееся твердое вещество дало выход 25 мг указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 212. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(фенилсульфонил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид

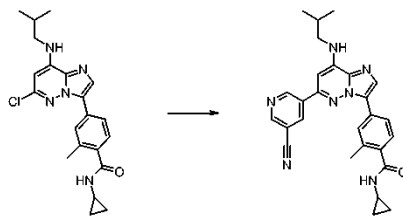


50 мг (98 мкмоль) N-циклопропил-2-метил-4-{6-(фенилсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензида, приготовленного в соответствии с примером 207, преобразовали по аналогии с примером 18 с получением после обработки и очистки 30.2 мг (57%) указанного в

заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

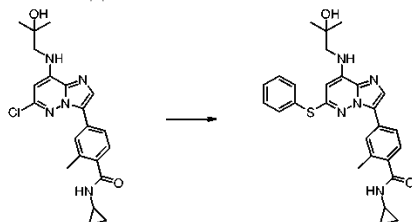
Пример 213. 4-[6-(5-Цианопиридин-3-ил)-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



200 мг (503 мкмоль) 4-[6-хлор-8-(изобутиламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 194а, преобразовали по аналогии с примером 202 с помощью 5-цианопиридин-3-ил бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 80.9 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

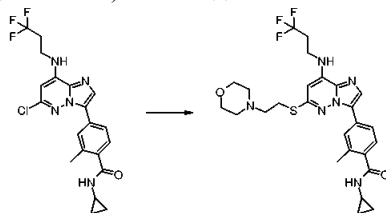
Пример 214. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил) имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-[6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 55 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 113.5 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

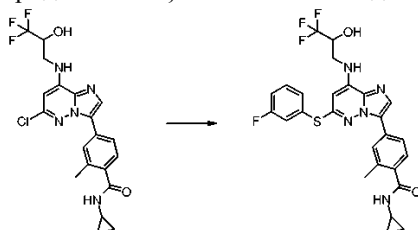
Пример 215. *N*-Циклопропил-2-метил-4-{6-[[2-(морфолин-4-ил)этил]сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



100 мг (228 мкмоль) 4-[6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 55 с помощью 2-(морфолин-4-ил)этантиола с получением после обработки и очистки 78.2 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 216. (RS)-*N*-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

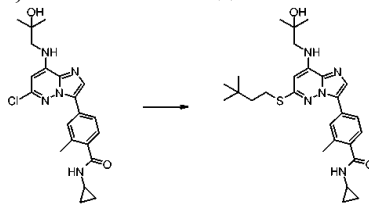


95 мг (191 мкмоль) (RS)-4-[6-хлор-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 205, преобразовали по аналогии с примером 194 с помощью 3-фторбензолтиола с получением

после обработки и очистки 54 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

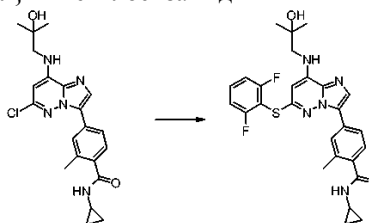
Пример 217. N-Циклопропил-4-{6-[(3,3-диметилбутил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,3-диметилбутан-1-тиола с получением после обработки и очистки 29.2 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

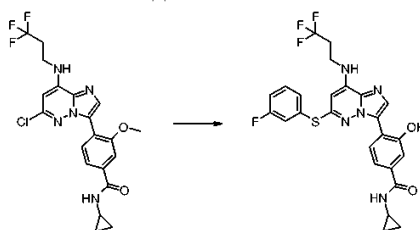
Пример 218. N-Циклопропил-4-{6-[(2,6-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (181 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,6-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 6.5 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$): 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.

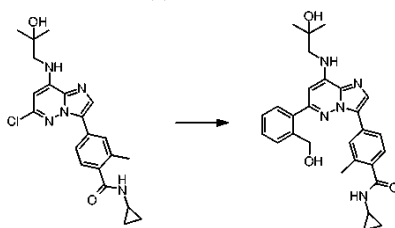
Пример 219. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-3-гидроксibenзамид



75 мг (165 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-3-метоксибензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 52а, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 24.0 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 220. N-Циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

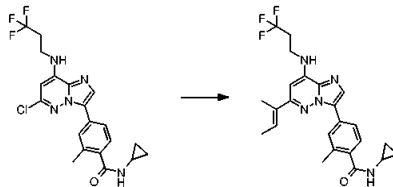


5.25 г (12.7 ммоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а,

преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.90 г (80%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

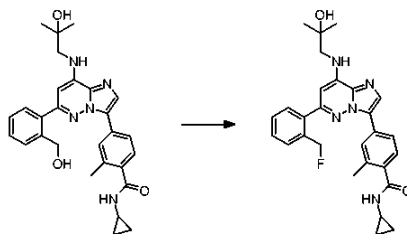
Пример 221. 4-{6-[(2E)-бут-2-ен-2-ил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



115 мг (262 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (2E)-бут-2-ен-2-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 7.2 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

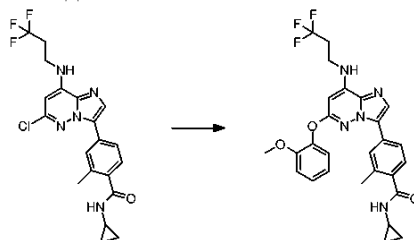
Пример 222. N-Циклопропил-4-{6-[2-(фторметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



К раствору 329 мг (677 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с примером 220 в 13 мл дихлорметана при 3°C добавили 98 мкл N-этил-N-(трифтор-лямбда⁴-сульфанил)этанамин. После перемешивания в течение 10 мин, раствор влили в воду, и водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана. Комбинированные органические фазы промыли раствором гидрокарбоната натрия и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 28.6 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.61 (2H), 0.87 (2H), 1.47 (6H), 2.48 (3H), 2.90 (1H), 3.36 (2H), 5.21 (1H), 5.58 (2H), 5.97 (1H), 6.26 (1H), 6.71 (1H), 7.37 (1H), 7.46 (1H), 7.51 (1H), 7.58 (1H), 7.64 (1H), 7.74 (1H), 7.81 (1H), 7.88 (1H) ppm.

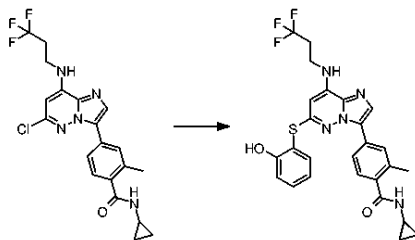
Пример 223. N-Циклопропил-4-{6-(2-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (343 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метоксифенола с получением после обработки и очистки 8.1 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0.60 (2H), 0.88 (2H), 2.26 (3H), 2.57 (2H), 2.89 (1H), 3.68 (2H), 3.78 (3H), 5.82 (1H), 5.94 (1H), 5.98 (1H), 7.01 (1H), 7.05 (1H), 7.18 (1H), 7.22 (1H), 7.27 (1H), 7.55 (1H), 7.70 (1H), 7.72 (1H) ppm.

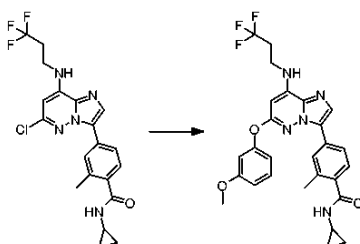
Пример 224. N-Циклопропил-4-{6-[(2-гидроксифенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 5.1 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

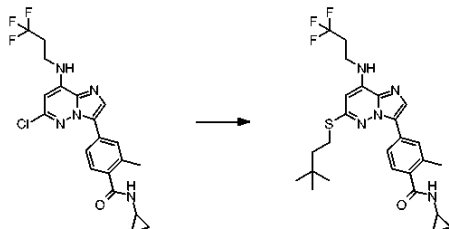
Пример 225. N-Циклопропил-4-{6-(3-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (343 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-метоксифенола с получением после обработки и очистки 5.1 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

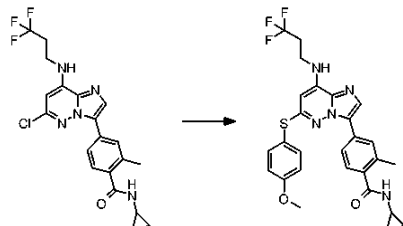
Пример 226. N-Циклопропил-4-{6-[(3,3-диметилбутил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,3-диметилбутан-1-тиола с получением после обработки и очистки 3.6 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 227. N-циклопропил-4-{6-[(4-метоксифенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

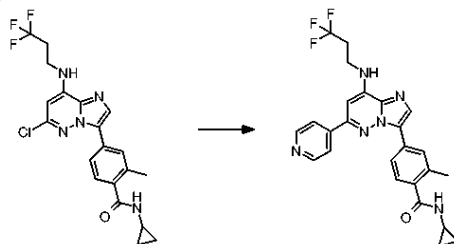


100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 16.8 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

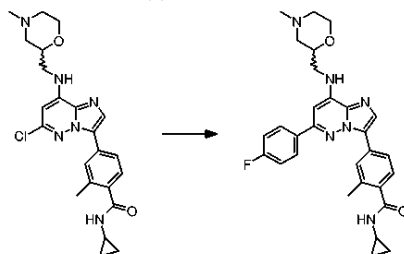
Пример 228. N-циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-4-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



250 мг (571 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 6.7 мг (2%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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), 7.82 (2H), 7.89 (1H), 7.96 (1H), 8.72 (2H) ppm.

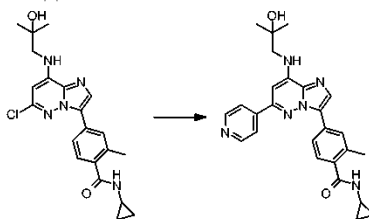
Пример 229. (RS)-N-Циклопропил-4-[6-(4-фторфенил)-8-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



50 мг (110 мкмоль) (RS)-4-[6-хлор-8-({[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 56а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 12.2 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

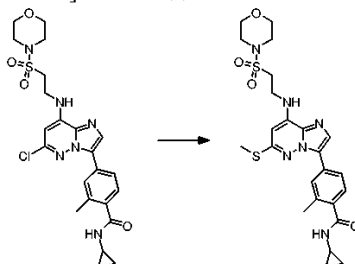
Пример 230. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (483 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью пиридин-4-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 28.3 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

Пример 231. N-Циклопропил-2-метил-4-[6-(метилсульфанил)-8-{[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид

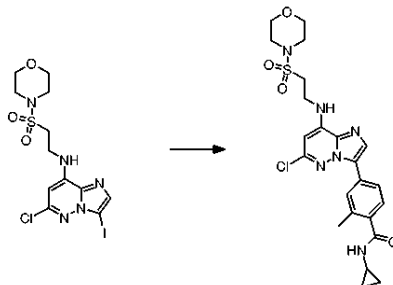


46 мг (89 мкмоль) 4-(6-хлор-8-{[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]-амино}имидазо[1,2-b]пири-

дазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 231a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью метанэтиолата натрия с получением после обработки и очистки 12 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

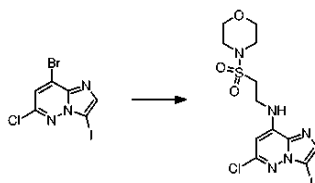
^1H -ЯМР (DMSO-d₆): δ = 0.50 (2H), 0.65 (2H), 2.36 (3H), 2.57 (3H), 2.80 (1H), 3.14 (4H), 3.44 (2H), 3.60 (4H), 3.69 (2H), 6.15 (1H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.93 (1H), 7.98 (1H), 8.06 (1H), 8.28 (1H) ppm.

Промежуточный пример 231a. 4-(6-Хлор-8-{[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



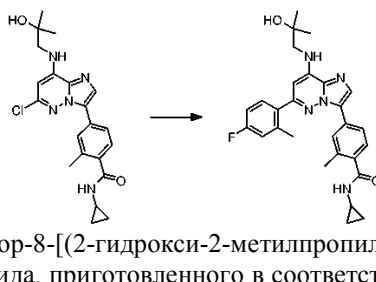
650 мг (1.38 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 231b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 102 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 231b. 6-Хлор-3-йод-N-[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



1.00 г (2.79 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1c, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 2-(морфолин-4-илсульфонил)этанамина с получением после обработки и очистки 650 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

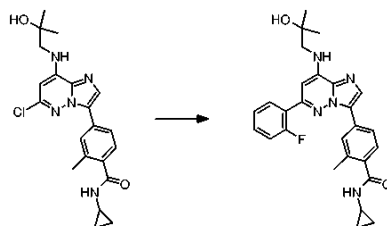
Пример 232. N-Циклопропил-4-{6-(4-фтор-2-метилфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7a, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (4-фтор-2-метилфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 19.0 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 233. N-циклопропил-4-{6-(2-фторфенил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

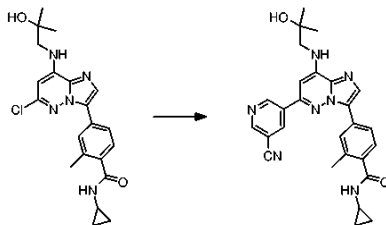


100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7a,

преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (2-фторфенил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 10.0 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

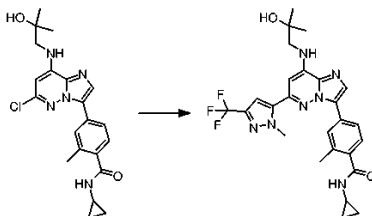
Пример 234. 4-{6-(5-Цианопиридин-3-ил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



200 мг (483 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью (5-цианопиридин-3-ил)бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 19.0 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

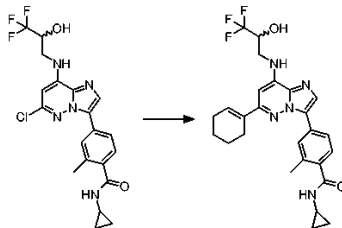
Пример 235. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (242 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 25 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

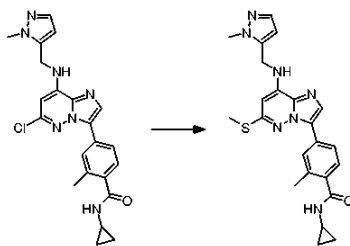
Пример 236. (RS)-4-{6-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



85 мг (187 мкмоль) (RS)-4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 205, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1 с помощью циклогекс-1-ен-1-илбороновой кислоты с получением после обработки и очистки 4.0 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

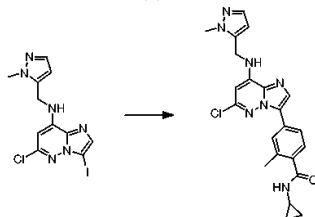
Пример 237. *N*-Циклопропил-2-метил-4-{8-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]амино}-6-(метилсульфанил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



100 мг (229 мкмоль) 4-(6-хлор-8-{{(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил}амино}-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 237а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью метанэтиолата натрия с получением после обработки и очистки 75 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

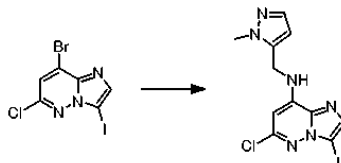
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.53 (3H), 2.80 (1H), 3.79 (3H), 4.58 (2H), 6.14 (2H), 7.25 (1H), 7.34 (1H), 7.92-8.02 (3H), 8.05 (1H), 8.28 (1H) ppm.

Промежуточный пример 237а. 4-(6-Хлор-8-{{(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил}амино}-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



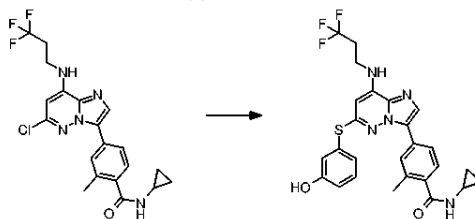
500 мг (1.29 ммоль) 6-хлор-3-йод-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 237b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 277 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 237b. 6-Хлор-3-йод-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



1.00 г (2.79 ммоль) 8-бром-6-хлор-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 1с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанамина с получением после обработки и очистки 1.00 г (92%) указанного в заголовке соединения.

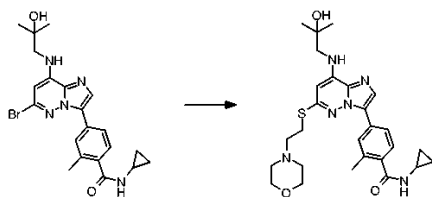
Пример 238. N-Циклопропил-4-{6-[(3-гидроксифенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (228 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 10а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 68 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

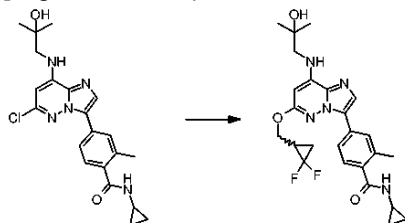
Пример 239. N-Циклопропил-4-(8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-{[2-(морфолин-4-ил)этил]сульфанил}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-(морфолин-4-ил)этантиола с получением после обработки и очистки 45.4 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

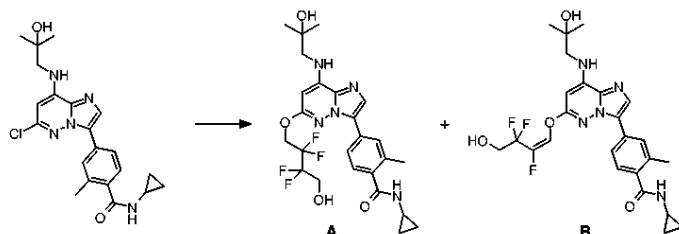
Пример 240. (RS)-N-Циклопропил-4-{6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



325 мг (785 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью [(1RS)-2,2-дифторциклопропил]метанола с получением после обработки и очистки 12.3 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 241. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(2,2,3,3-тетрафтор-4-гидроксIBUTOKCИ)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (A) и N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[[1E)-2,3,3-трифтор-4-гидроксIBUT-1-ен-1-ил]окси}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

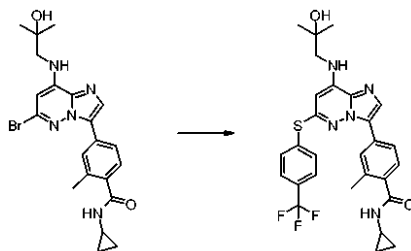


250 мг (604 мкмоль) 4-{6-хлор-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диола с получением после обработки и очистки 38.3 мг (12%) указанного в заголовке соединения A и 88.7 мг (28%) указанного в заголовке соединения B.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) 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.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) 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.

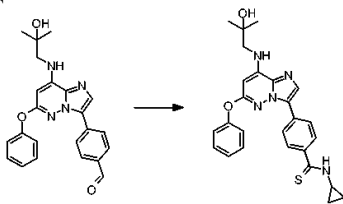
Пример 242. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-{[4-(трифторметил)фенил]сульфанил}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-(трифторметил)бензолтиола с получением после обработки и очистки 23 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

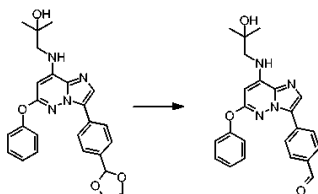
Пример 243. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензолкарботиоамид



127 мг (316 мкмоль) 4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-феноксиимидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 243 а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 47 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

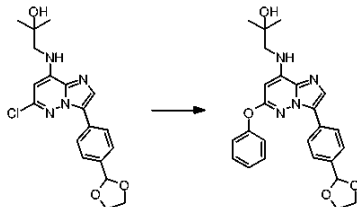
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.71-0.87 (4H), 1.16 (6H), 3.26 (2H), 3.41 (1H), 4.72 (1H), 6.16 (1H), 6.99 (1H), 7.21-7.30 (3H), 7.44 (2H), 7.57 (2H), 7.91 (2H), 7.99 (1H), 10.05 (1H) ppm.

Промежуточный пример 243а. 4-{8-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензальдегид



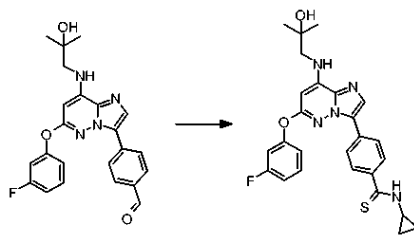
152 мг (340 мкмоль) 1-(3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-феноксиимидазо-[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 243b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 132 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 243b. 1-(3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-феноксиимидазо[1,2-b] пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



250 мг (643 мкмоль) 1-(3-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]имидазо-[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью фенола с получением после обработки и очистки 157 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

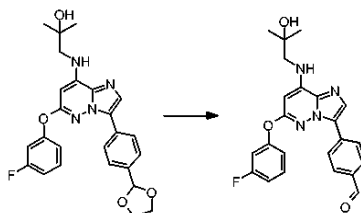
Пример 244. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензолкарботиоамид



79 мг (188 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)-амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 244а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 22 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

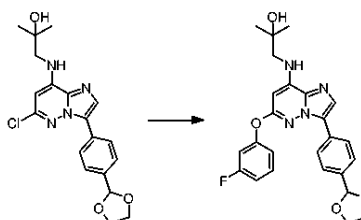
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.72-0.86 (4H), 1.15 (6H), 3.41 (2H), 3.49 (1H), 4.72 (1H), 6.18 (1H), 7.03-7.15 (3H), 7.21 (1H), 7.47 (1H), 7.60 (2H), 7.92 (2H), 8.00 (1H), 10.07 (1H) ppm.

Промежуточный пример 244а. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегид



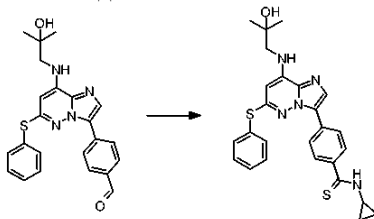
92 мг (198 мкмоль) 1-({3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 244b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 80 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 244b. 1-({3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



250 мг (643 мкмоль) 1-({6-хлор-3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]имидазо[1,2-б]-пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 94.2 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

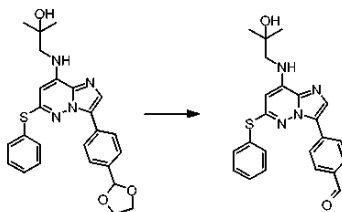
Пример 245. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



105 мг (251 мкмоль) 4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 245а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 27.3 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

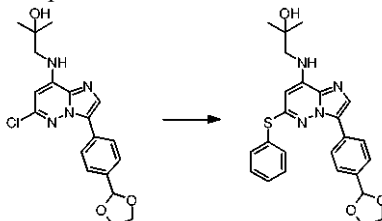
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.75-0.87 (4H), 1.12 (6H), 3.22 (2H), 3.43 (1H), 4.69 (1H), 6.24 (1H), 6.98 (1H), 7.46-7.59 (5H), 7.63 (2H), 7.82 (2H), 7.99 (1H), 10.07 (1H) ppm.

Промежуточный пример 245а. 4-{8-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензальдегид



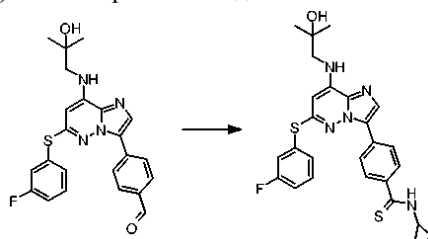
155 мг (335 мкмоль) 1-({3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(фенилсульфанил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 245b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 109 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 245b. 1-({3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



250 мг (643 мкмоль) 1-({6-хлор-3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензотлиола с получением после обработки и очистки 154 мг (52%) указанного в заголовке соединения.

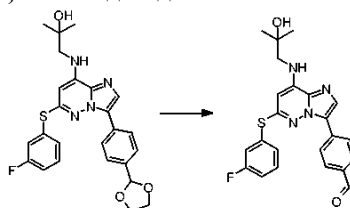
Пример 246. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензолкарботиоамид



94 мг (215 мкмоль) 4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензальдегида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 246а, преобразовали по аналогии с примером 13 с получением после обработки и очистки 9.2 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

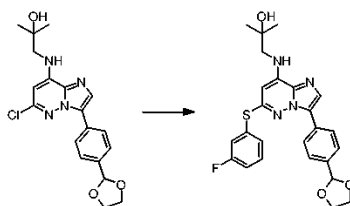
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.75-0.87 (4H), 1.12 (6H), 3.23 (2H), 3.44 (1H), 4.71 (1H), 6.31 (1H), 7.07 (1H), 7.35 (1H), 7.44 (1H), 7.48-7.55 (2H), 7.58 (2H), 7.85 (2H), 8.01 (1H), 10.10 (1H) ppm.

Промежуточный пример 246а. 4-{6-[(3-Фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензальдегид



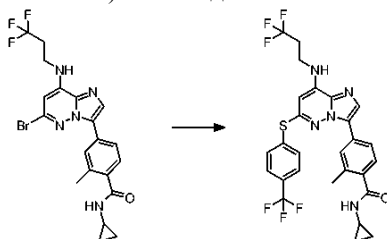
108 мг (225 мкмоль) 1-({3-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-6-[(3-фторфенил)-сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 246b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 13а с получением после обработки и очистки 95 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 246b. 1-({3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]-6-[(3-фторфенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



250 мг (643 мкмоль) 1-(6-хлор-3-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил]имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 32с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 103.2 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

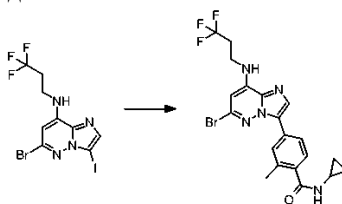
Пример 247. N-Циклопропил-2-метил-4-(6-{[4-(трифторметил)фенил]сульфанил}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-(трифторметил)бензолтиола с получением после обработки и очистки 20.2 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

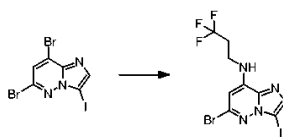
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 0.60 (2H), 0.86 (2H), 2.37 (3H), 2.51 (2H), 2.87 (1H), 3.57 (2H), 5.95 (1H), 6.04 (1H), 6.54 (1H), 7.08 (1H), 7.48 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (2H), 7.68 (1H), 7.73 (2H) ppm.

Промежуточный пример 247а. 4-{6-Бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



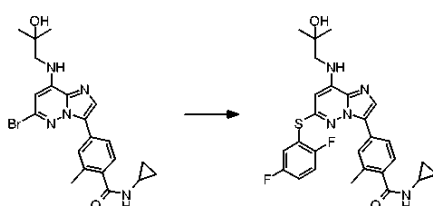
1.00 г (2.3 ммоль) 6-бром-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо-[1,2-б]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 7b с получением после обработки и очистки 580 мг (52%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 247b. 6-Бром-3-йод-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



2.30 г (5.71 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 3,3,3-трифторпропан-1-амина с получением после обработки и очистки 2.0 г (81%) указанного в заголовке соединения.

Пример 248. N-Циклопропил-4-{6-[(2,5-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

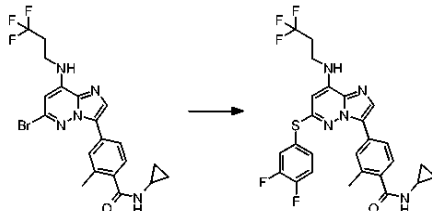


50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-

ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,5-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 10.4 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

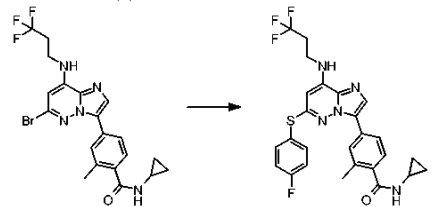
Пример 249. N-Циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,4-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 5.0 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

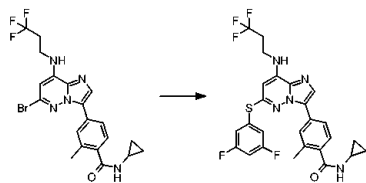
Пример 250. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 3.8 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

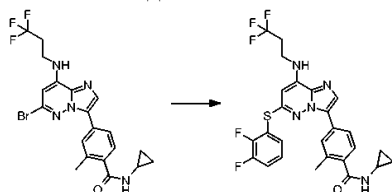
Пример 251. N-Циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,5-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 2.9 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl₃): 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.

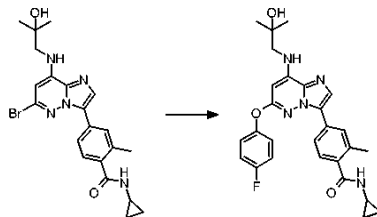
Пример 252. N-циклопропил-4-{6-[(2,3-дифторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 1.6 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

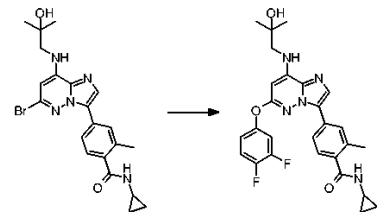
Пример 253. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фторфенола с получением после обработки и очистки 27.5 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

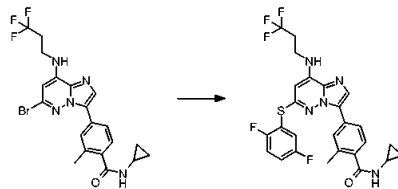
Пример 254. N-Циклопропил-4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,4-дифторфенола с получением после обработки и очистки 18.1 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

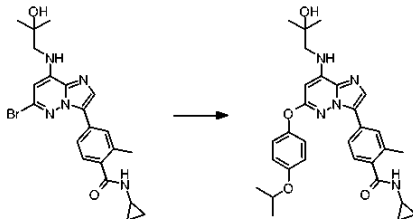
Пример 255. N-Циклопропил-4-{6-[(2,5-дифторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,5-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 13.3 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 256. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(4-изопропоксифенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

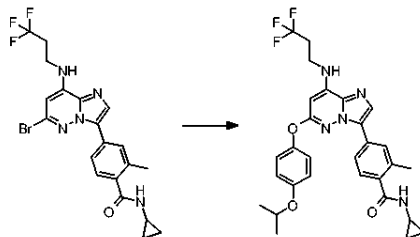


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-изопропоксифенола с получением после обработки и очистки 13.7 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

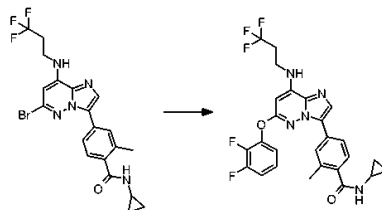
Пример 257. N-Циклопропил-4-{6-(4-изопропоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-изопропоксифенола с получением после обработки и очистки 9.3 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

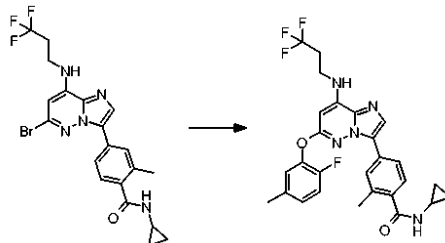
Пример 258. N-Циклопропил-4-{6-(2,3-дифторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (207 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 22 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

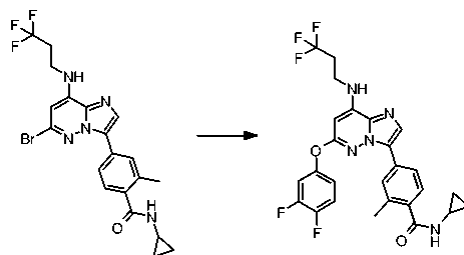
Пример 259. N-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-5-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (207 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 23 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 260. N-Циклопропил-4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

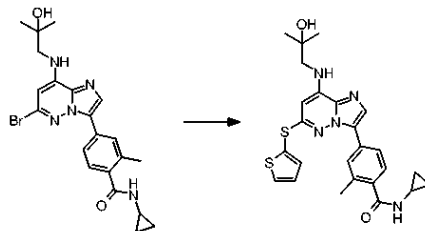


100 мг (207 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,4-дифторфенола с получением после обработки

и очистки 36 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

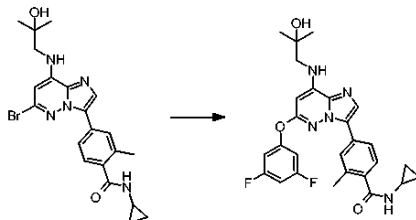
Пример 261. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(2-тиенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью тиофен-2-тиола с получением после обработки и очистки 34 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

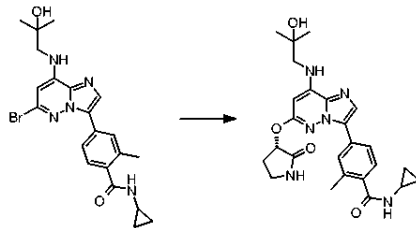
Пример 262. N-Циклопропил-4-{6-(3,5-дифторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (436 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,5-дифторфенола с получением после обработки и очистки 34.6 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

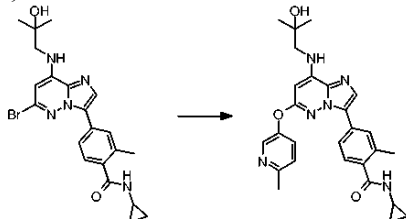
Пример 263. N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3S)-2-охопирролидин-3-ил]окси}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (3S)-3-гидрокси-2-пирролидин-2-она с получением после обработки и очистки 3.2 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

Пример 264. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

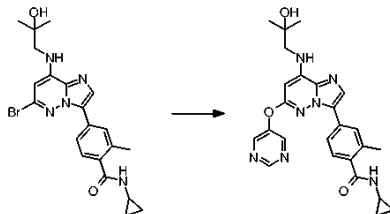


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-

ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 6-метилпиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 24.5 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

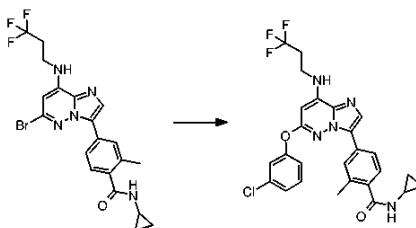
Пример 265. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-5-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (436 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью пиридин-5-ола с получением после обработки и очистки 34.6 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

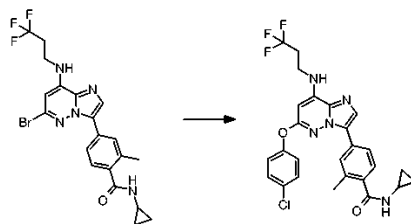
Пример 266. 4-{6-(3-Хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-хлорфенола с получением после обработки и очистки 13.9 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

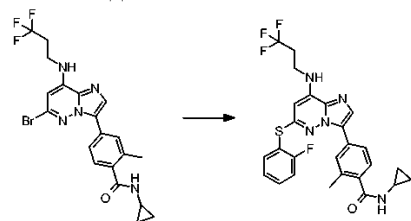
Пример 267. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлорфенола с получением после обработки и очистки 12.6 мг (12.6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 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.

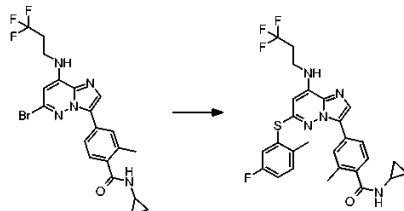
Пример 268. N-Циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 31.8 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 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.

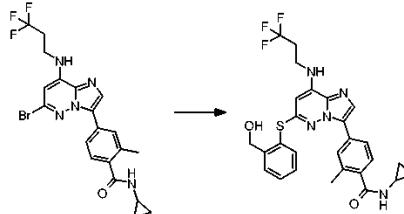
Пример 269. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фтор-2-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 6.1 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

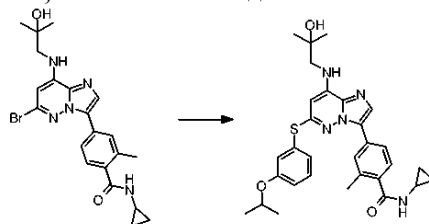
Пример 270. N-Циклопропил-4-{6-[(2-гидроксиметил)фенил]сульфанил}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (2-сульфанилфенил)метанола с получением после обработки и очистки 12.3 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

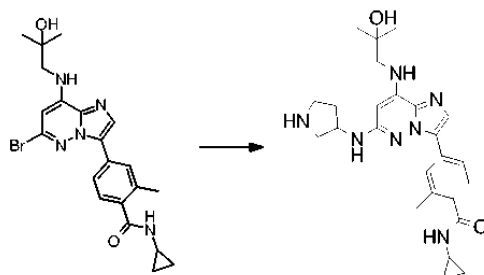
Пример 271. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метоксифенил)сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 18.5 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

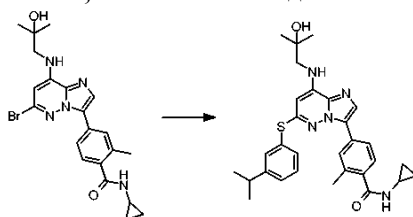
Пример 272. (RS)-N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пирролидин-3-иламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (RS)-пирролидин-3-амина с получением после обработки и очистки 18 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

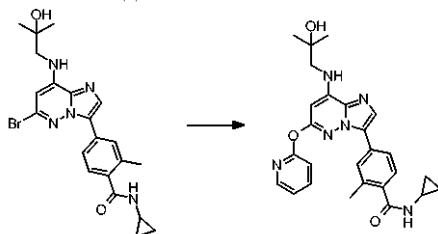
Пример 273. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-изопропилфенил)сульфанил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропилбензолтиола с получением после обработки и очистки 14.0 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

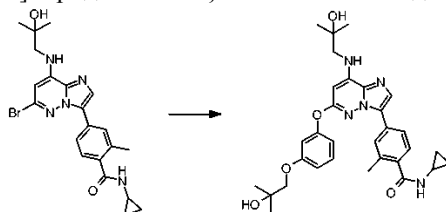
Пример 274. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-2-илокси) имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью пиридин-2-ола с получением после обработки и очистки 11.0 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 275. N-Циклопропил-4-{6-[3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенокси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

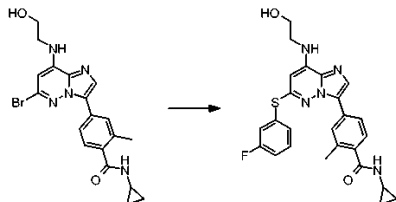


50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-{2-метил-2-[(триизопропилсилил)окси]}-фенола с получением после обработки и очистки 18 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

пропокси} фенола с получением после обработки и очистки 2.3 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ = 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.14 (6H), 1.15 (6H), 2.14 (3H), 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.

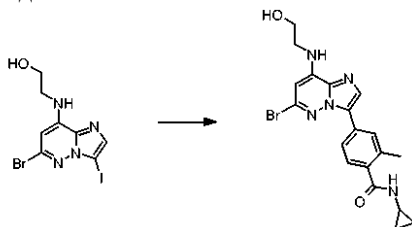
Пример 276. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (174 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 276а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 14.5 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

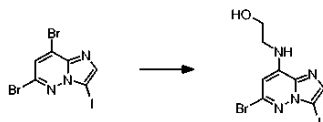
^1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ = 0.48 (2H), 0.65 (2H), 2.20 (3H), 2.78 (1H), 3.33 (2H), 3.57 (2H), 4.82 (1H), 6.19 (1H), 7.12 (1H), 7.33 (1H), 7.38-7.54 (4H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 7.94 (1H), 8.23 (1H) ppm.

Промежуточный пример 276а. 4-{6-Бром-8-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



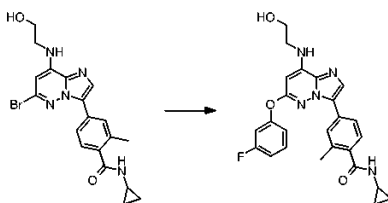
1.98 г (5.17 ммоль) 2-[(6-бром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]этанола, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 276b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 1.27 г (51%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 276b. 2-[(6-Бром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)амино]этанол



2.50 г (6.21 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 2-аминоэтанола с получением после обработки и очистки 1.99 г (81%) указанного в заголовке соединения.

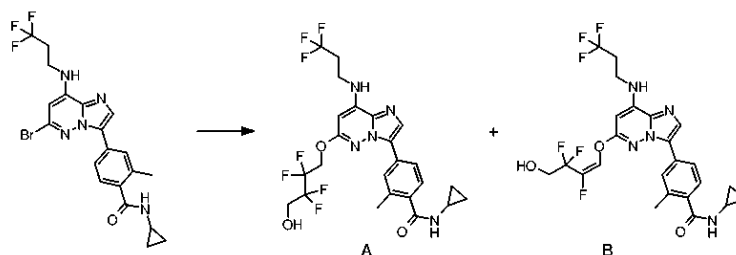
Пример 277. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (174 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидроксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 276а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 17.2 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 278. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(2,2,3,3-тетрафтор-4-гидроксипрокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид (А) и N-циклопропил-2-метил-4-(6-{[(1E)-2,3,3-трифтор-4-гидроксипропилен-1-ил]окси}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)бензамид

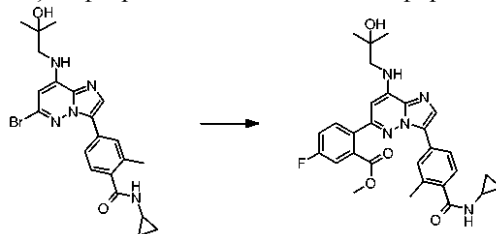


100 мг (207 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диола с получением после обработки и очистки 5.2 мг (4%) указанного в заголовке соединения А и 5.3 мг (4%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

Пример 279. 2-{3-[4-(Циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-5-фтор-сложный метиловый эфир бензойной кислоты

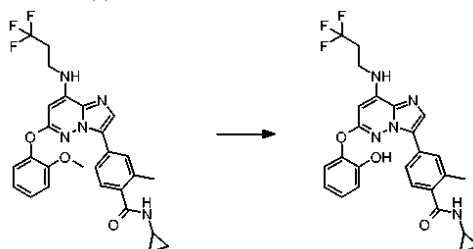


600 мг (1.31 ммоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты.

После обработки 19 мл тетрагидрофурана добавили к неочищенному продукту, и суспензию охладил до 3°C. 21.8 мл свежеприготовленного раствора диазометана в диэтиловом эфире добавляли частями более 2 ч. Растворитель удалили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 52.7 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

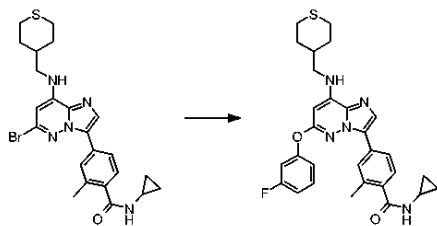
Пример 280. N-Циклопропил-4-{6-(2-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



Смесь 28.0 мг (53 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(2-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 223, 44.8 мг метантиолата натрия и 350 мкл N,N-диметилформамида нагревали при микроволновом излучении в течение 30 мин при 120°C. Смесь влили в воду, pH довели до уровня от 7 до 8 путем добавления хлорида аммония и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола. Комбинированные органические фазы высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 11.5 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

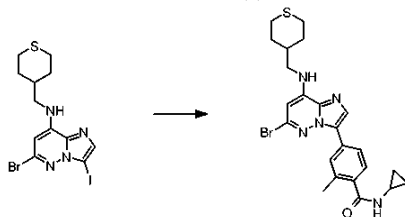
Пример 281. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 33.7 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

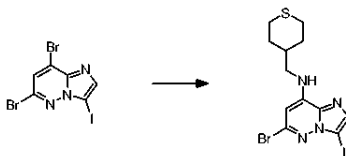
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.50 (2H), 0.66 (2H), 1.32 (2H), 1.78 (1H), 2.04 (2H), 2.17 (3H), 2.59 (4H), 2.79 (1H), 3.22 (2H), 6.09 (1H), 7.15 (2H), 7.18 (1H), 7.27 (1H), 7.50 (1H), 7.68 (1H), 7.72 (1H), 7.78 (1H), 7.93 (1H), 8.22 (1H) ppm.

Промежуточный пример 281а. 4-{6-Бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



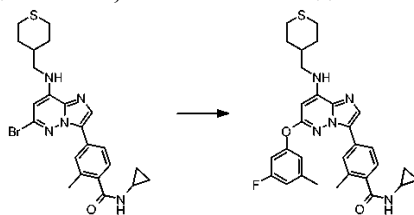
2.22 г (4.90 ммоль) 6-бром-3-йод-N-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амино, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281b, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 1.49 г (55%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 281b. 6-Бром-3-йод-N-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин



2.31 г (5.75 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразовали по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метанамина с получением после обработки и очистки 2.23 г (81%) указанного в заголовке соединения.

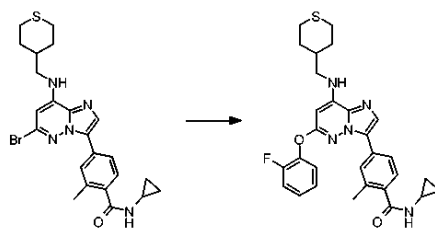
Пример 282. N-Циклопропил-4-{6-(3-фтор-5-метилфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 14.1 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

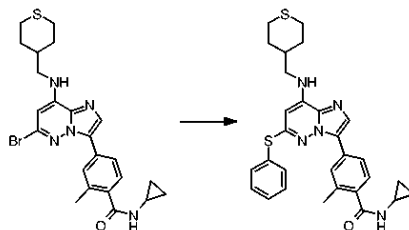
Пример 283. N-Циклопропил-4-{6-(2-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фторфенола с получением после обработки и очистки 26.6 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

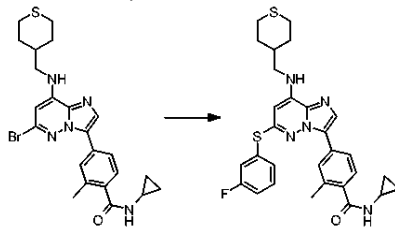
Пример 284. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(фенилсульфанил)-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 45.3 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

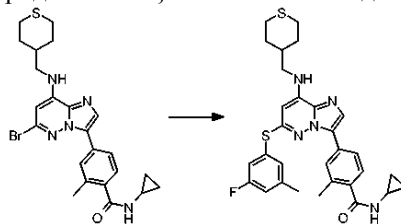
Пример 285. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 9.8 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 286. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

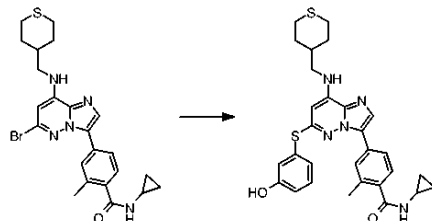


75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 9.1 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

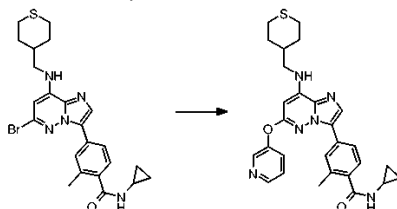
Пример 287. N-Циклопропил-4-{6-[(3-гидроксифенил)сульфанил]-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (200 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 14 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

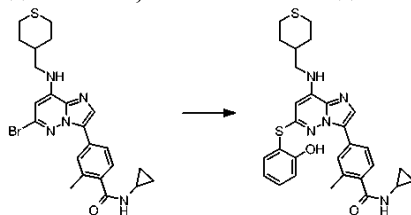
Пример 288. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-3-илокси)-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью пиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 25.2 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

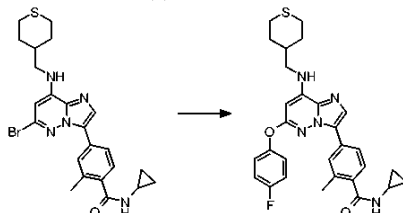
Пример 289. N-циклопропил-4-{6-[(2-гидроксифенил)сульфанил]-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-метоксибензолтиола с получением после обработки и очистки 40.9 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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 (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.

Пример 290. N-Циклопропил-4-{6-(4-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

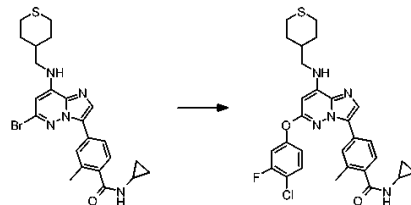


75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным при-

мером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-фторфенола с получением после обработки и очистки 45.6 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

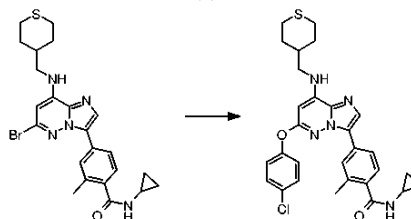
Пример 291. 4-{6-(4-Хлор-3-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлор-3-фторфенола с получением после обработки и очистки 5.4 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 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.

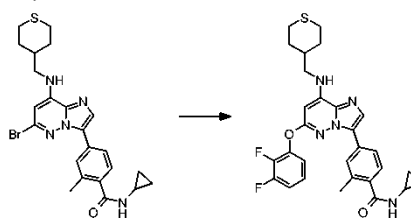
Пример 292. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлорфенола с получением после обработки и очистки 30.7 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ = 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.

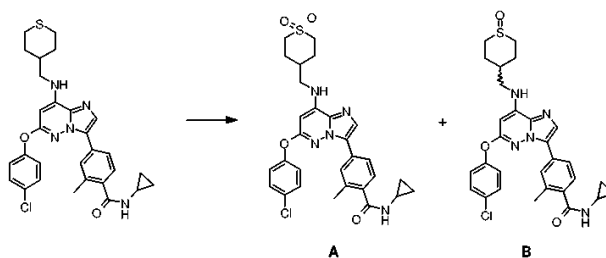
Пример 293. N-Циклопропил-4-{6-(2,3-дифторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (150 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 19.1 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

Пример 294. 4-[6-(4-Хлорфенокси)-8-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид (А) и 4-[6-(4-хлорфенокси)-8-{[(*цис*/*транс*)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил]метил]амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид (В)

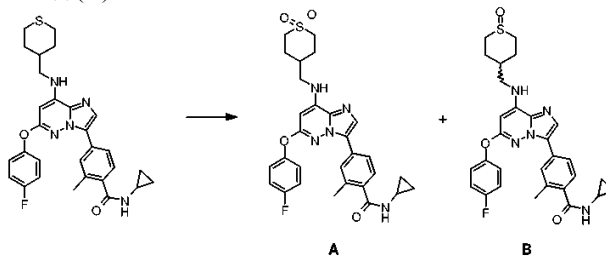


К раствору 22.4 мг (41 мкмоль) 4-{6-(4-хлорфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 292 в 327 мкл трихлорметана добавили 13.7 мг 3-хлорбензолкарбопероксоевой кислоты (77%), и смесь перемешивали при 23°C в течение 40 мин. Добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, и растворители удалили. Осадок очистили с помощью хроматографии с получением 9.1 мг (38%) указанного в заголовке соединения А и 3.1 мг (13%) цис/транс-смеси указанных в заголовке соединений В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

Пример 295. N-Циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил}-амино}-6-(4-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид (А) и N-циклопропил-4-[6-(4-фторфенокси)-8-{{(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил}метил}амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид (В)



37 мг (70 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(4-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 290, преобразовали по аналогии с примером 294 с получением после обработки и очистки 5.2 мг (13%) указанного в заголовке соединения А и 1.7 мг (4%) цис/транс-смеси указанных в заголовке соединений В.

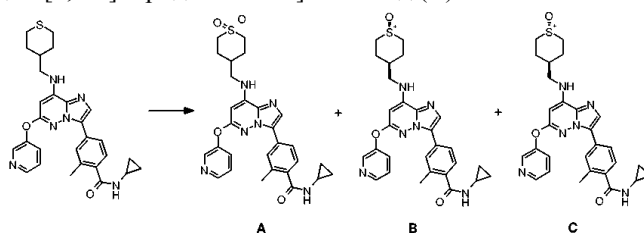
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: δ= 0.47 (2H), 0.63 (2H), 1.66 (2H), 1.95-2.17 (3H), 2.12 (3H), 2.76 (1H), 2.97-3.16 (4H), 3.22 (2H), 6.15 (1H), 7.15 (1H), 7.23-7.36 (4H), 7.63 (1H), 7.72 (1H), 7.76 (1H), 7.90 (1H), 8.19 (1H) ppm.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

Пример 296. N-Циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил}-амино}-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид (А), и

N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(цис)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил}метил}амино)-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид(В), и

N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил}метил}амино)-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид (С).



17.1 мг (33 мкмоль) N-циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-3-илокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамида, приготовленного в соответствии с примером 288, преобразовали по аналогии с примером 294 с получением после обработки и очистки 6.7 мг

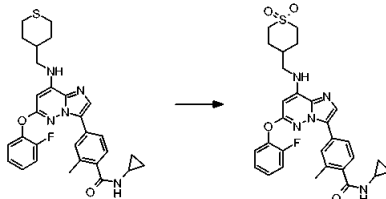
(37%) указанного в заголовке соединения А, 2.4 мг (12%) указанного в заголовке соединения В и 3.1 мг (16%) указанного в заголовке соединения С.

¹H-ЯМР (CDCl₃) А: 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-ЯМР (CDCl₃) В: 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-ЯМР (CDCl₃) С: 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.

Пример 297. N-Циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(2-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид

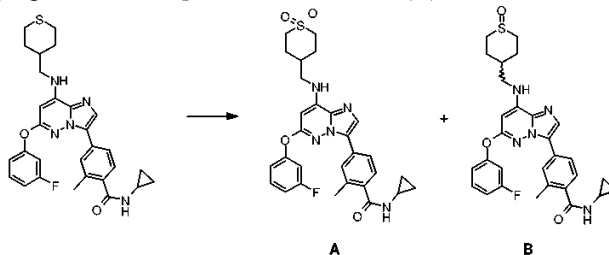


19.7 мг (37 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(2-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 283, преобразовали по аналогии с примером 294 с получением после обработки и очистки 9.8 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 298. N-Циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид (А) и

N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил}метил}амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид (В)

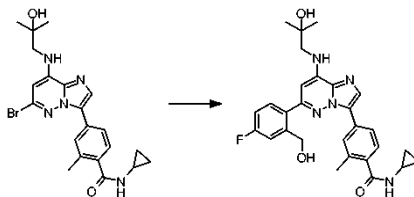


25.5 мг (48 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 281, преобразовали по аналогии с примером 294 с получением после обработки и очистки 12.3 мг (43%) указанного в заголовке соединения А и 5.6 мг (21%) цис/транс-смеси указанных в заголовке соединений В.

¹H-ЯМР (CDCl₃) А: 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-ЯМР (CDCl₃) В: 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.

Пример 299. N-Циклопропил-4-{6-[4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид

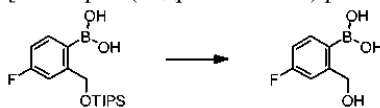


250 мг (545 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]бороновой

кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 299а с получением после обработки и очистки 239 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Промежуточный пример 299а. [4-Фтор-2-(гидроксиметил)фенил]бороновая кислота



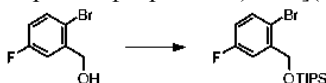
К раствору 2.60 г (7.97 ммоль) (4-фтор-2-[[триизопропилсилил]окси]метил)фенил)бороновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 299b в 10 мл дихлорметана добавили 6.14 мл трифторуксусной кислоты, и смесь перемешивали в течение 16 ч при 23°C. Растворитель удалили, и осадок кристаллизовали из н-гексана с получением 682 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 299b. (4-Фтор-2-[[триизопропилсилил]окси]метил)фенил)бороновая кислота



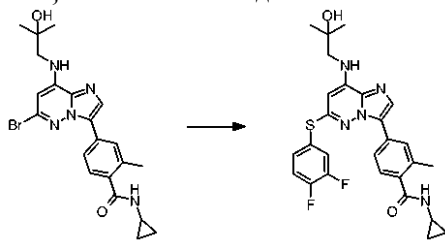
К раствору 6.00 г (16.6 ммоль) [(2-бром-5-фторбензил)окси](триизопропил)-силана, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 299с в 60 мл тетрагидрофурана добавили 7.31 мл н-бутиллития (2.5М в гексане) при -78°C. После 20 мин перемешивания добавили 5.58 мл триметилбората, и перемешивание продолжали в течение дополнительных 60 мин. Смесь нагрели до 23°C, влили в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли бромом и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 3.16 г (58%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 299с. [(2-Бром-5-фторбензил)окси](триизопропил)силан



К раствору 5.00 г (24.4 ммоль) (2-бром-5-фторфенил)метанола в 100 мл N,N-диметилформамида добавили 2.49 г имидазола, 6.20 мл хлор(триизопропил)силана, 1.49 г N,N-диметилпиридин-4-амина, и смесь перемешивали при 23°C в течение 2 дней. Добавили воду, и смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промыли бромом и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 8.17 г (93%) указанного в заголовке соединения.

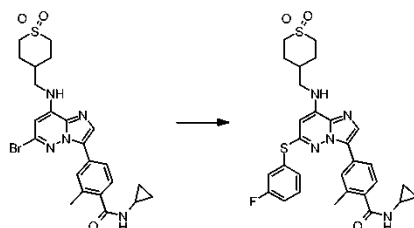
Пример 300. N-Циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (436 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3,4-дифторбензолтиола с получением после обработки и очистки 5.8 мг (2%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 301. N-Циклопропил-4-(8-[[1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил]метил]амино)-6-[(3-фторфенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид

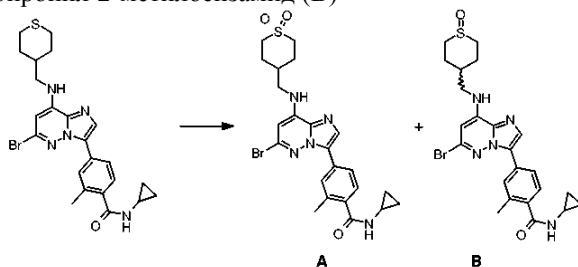


25 мг (47 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 301a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 13.0 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

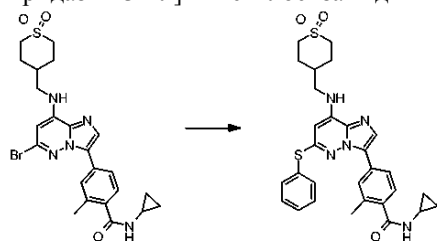
Промежуточный пример 301a. 4-(6-Бром-8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид (A) и

4-(6-бром-8-{{(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид (B)



328 мг (655 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-тиопиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 281a, преобразовали по аналогии с примером 294 с получением после обработки и очистки 167 мг (48%) указанного в заголовке соединения A и 128 мг (38%) указанных в заголовке соединений B.

Пример 302. N-Циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид

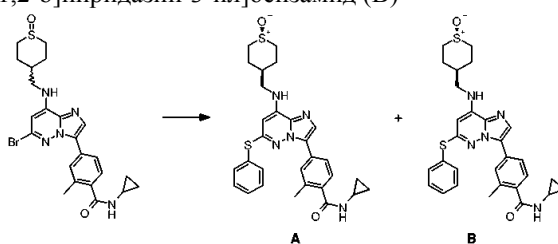


25 мг (47 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 301a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 10.1 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 303. N-Циклопропил-2-метил-4-[8-{{(цис)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид (A) и

N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(транс)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино]-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид (B)



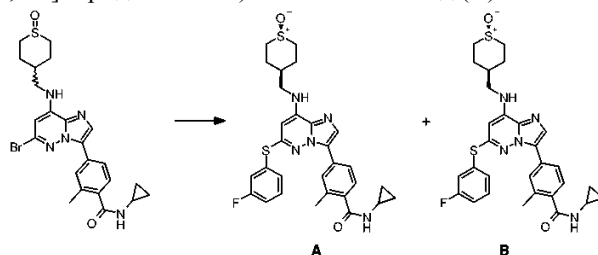
25 мг (48 мкмоль) 4-(6-бром-8-([[(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил] метил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 301а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью бензолтиола с получением после обработки и очистки 3.7 мг (14%) указанного в заголовке соединения А и 2.5 мг (9%) указанного в заголовке соединения В.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) А: δ= 0.62 (2Н), 0.89 (2Н), 1.75-1.88 (3Н), 2.15 (2Н), 2.38 (3Н), 2.42 (2Н), 2.91 (1Н), 3.05 (2Н), 3.19 (2Н), 5.87 (1Н), 5.89 (1Н), 5.97 (1Н), 7.20 (1Н), 7.41-7.50 (3Н), 7.61-7.686 (4Н), 7.69 (1Н) ppm.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) В: δ= 0.62 (2Н), 0.89 (2Н), 1.46 (2Н), 1.83 (1Н), 2.17 (2Н), 2.39 (3Н), 2.60 (2Н), 2.92 (1Н), 3.15 (2Н), 3.34 (2Н), 5.82 (1Н), 5.85 (1Н), 5.90 (1Н), 7.21 (1Н), 7.42-7.51 (3Н), 7.61-7.68 (4Н), 7.70 (1Н) ppm.

Пример 304. N-Циклопропил-4-(6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-([[(цис)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил]метил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид (А) и

N-циклопропил-4-(6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-([[(транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил]метил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид (В)

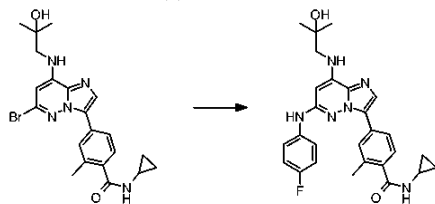


25 мг (48 мкмоль) 4-(6-бром-8-([[(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил]метил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 301а, преобразовали по аналогии с примером 81 с помощью 3-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 7.4 мг (27%) указанного в заголовке соединения А и 4.8 мг (18%) указанного в заголовке соединения В.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) А: δ= 0.63 (2Н), 0.89 (2Н), 1.74-1.89 (3Н), 2.17 (2Н), 2.40 (3Н), 2.43 (2Н), 2.92 (1Н), 3.06 (2Н), 3.22 (2Н), 5.90 (1Н), 5.92 (1Н), 5.98 (1Н), 7.15 (1Н), 7.23 (1Н), 7.35-7.44 (3Н), 7.63 (1Н), 7.65 (1Н), 7.69 (1Н) ppm.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) В: δ= 0.62 (2Н), 0.90 (2Н), 1.49 (2Н), 0.87 (1Н), 2.20 (2Н), 2.40 (3Н), 2.62 (2Н), 2.92 (1Н), 3.19 (2Н), 3.35 (2Н), 5.87 (2Н), 5.93 (1Н), 7.15 (1Н), 7.24 (1Н), 7.35-7.44 (3Н), 7.64 (1Н), 7.65 (1Н), 7.70 (1Н) ppm.

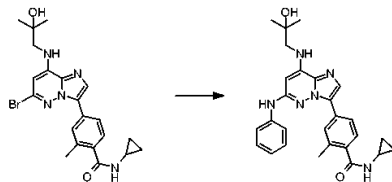
Пример 305. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



Смесь, содержащую 75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, 3 мл диметилсульфоксида, 61.1 мг 1,1'-бинафтален-2,2'-диилбис(дифенилфосфина), 30.0 мг трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) и 55 мг 2-метилпропан-2-олата натрия нагрели до 160°C при микроволновом излучении в течение 1 ч. Реакционную смесь влили в воду и экстрагировали дихлорметаном. Комбинированные органические фазы высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 11.3 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.52 (2Н), 0.66 (2Н), 1.18 (6Н), 2.37 (3Н), 2.81 (1Н), 3.15 (2Н), 4.81 (1Н), 5.85 (1Н), 6.55 (1Н), 7.10 (2Н), 7.35 (1Н), 7.65 (2Н), 7.76 (1Н), 7.84 (1Н), 8.04 (1Н), 8.29 (1Н), 8.94 (1Н) ppm.

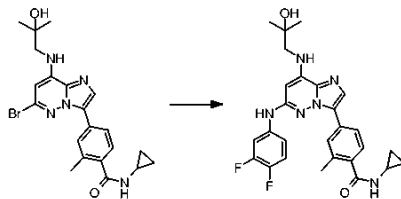
Пример 306. 4-{6-Анино-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью анилина с получением после обработки и очистки 15.8 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

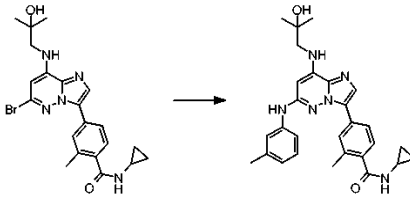
Пример 307. N-Циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3,4-дифторанилина с получением после обработки и очистки 8.3 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

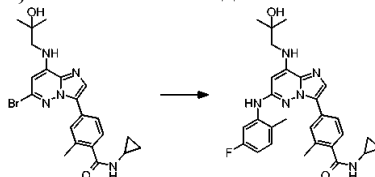
Пример 308. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метилфенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью m-толуидина с получением после обработки и очистки 8.3 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

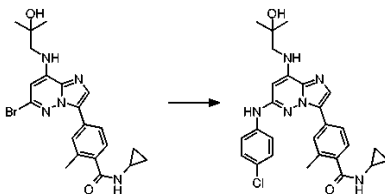
Пример 309. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-фтор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 5.9 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

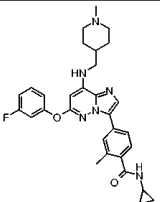
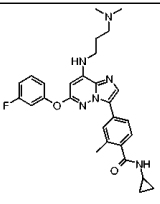
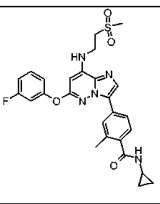
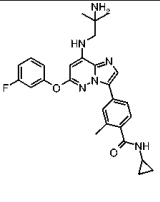
Пример 310. 4-{6-[(4-Хлорфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-хлоранилина с получением после обработки и очистки 8.1 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

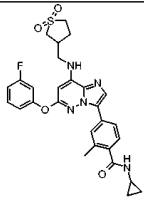
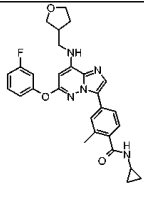
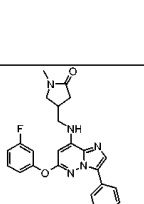
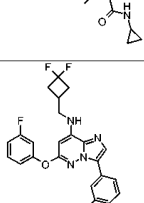
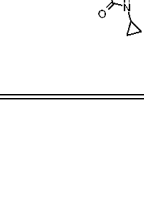
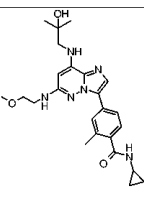
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.52 (2H), 0.67 (2H), 1.18 (6H), 2.38 (3H), 2.81 (1H), 3.16 (2H), 4.80 (1H), 5.87 (1H), 6.60 (1H), 7.29 (2H), 7.37 (1H), 7.67 (2H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.02 (1H), 8.30 (1H), 9.08 (1H) ppm.

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 51 с применением подходящего промежуточного средства и подходящих спиртов, тиолов или аминов [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
311		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 0.95 MW _{found} = 529.6 MW _{calc} = 528.6
312		N-циклопропил-4-[8-[(3-диметиламино)пропил]амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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), 7.24 (1H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.92 (1H) ppm RT = 0.93 MW _{found} = 503.6 MW _{calc} = 502.6
313		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(2-метилсульфонил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.12 MW _{found} = 524.6 MW _{calc} = 523.6
314		4-[8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 0.94 MW _{found} = 489.6 MW _{calc} = 488.6

315		4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-феноксимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 0.90 MW _{found} = 469.6 MW _{calc} = 468.6
316		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): 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 RT = 0.85 MW _{found} = 479.6 MW _{calc} = 478.6
317		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.71 MW _{found} = 492.6 MW _{calc} = 491.6
318		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1Н-имидазол-2-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 0.73 MW _{found} = 478.6 MW _{calc} = 477.6
319		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.97 MW _{found} = 476.6 MW _{calc} = 475.6
320		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[4-(пиперазин-1-ил)фенокси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.81 MW _{found} = 556.7 MW _{calc} = 555.7
321		N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 0.96 MW _{found} = 476.6 MW _{calc} = 475.6

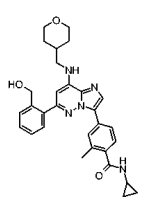
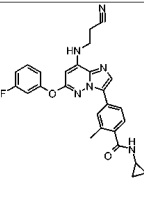
322		трет-бутил 4-[4-{[3-[4-(циклопропил арбамонил)-3-метилфенил]- 8-[(2-гидрокси-2-метилпро пил)амино]имидазо[1,2-б] пиридазин-6- ил}окси)фенил]пиперазин- 1-карбоксилат	RT = 1.36 MW _{found} = 666.8 MW _{calc} = 665.8
323		N-циклопропил-4-{6-(3-фт орфенокси)-8-[(тетрагидро -2Н-пиран-4- илметил)амино]имидазо[1, 2-б]пиридазин-3- ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 (1H), 8.22 (1H) ppm RT = 1.30 MW _{found} = 516.9 MW _{calc} = 515.9
324		N-циклопропил-4-{6-[(3-ф торфенил)амино]-8-[(3,3,3- трифторпропил)амино]им идазо[1,2-б]пиридазин-3- ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): δ= 0.49 (2H), 0.65 (2H), 2.35 (3H), 2.67 (2H), 2.80 (1H), 3.49 325(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
			RT = 1.24 MW _{found} = 513.5 MW _{calc} = 512.5
325		N-циклопропил-4-{6-(3-фт орфенокси)-8-[(3-гидрокси -3-метилбутил)амино]ими дазо[1,2-б]пиридазин-3- ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (CDCl ₃): 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 RT = 1.25 MW _{found} = 504.6 MW _{calc} = 505.6
326		4-{6-(бензилокси)-8-[(2-ги дрокси-2-метилпропил)ам ино]имидазо[1,2-б]пиридаз ин-3- ил}-N-циклопропил-2-мет илбензамид	¹ H-ЯМР (CDCl ₃): 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 RT = 1.19 MW _{found} = 486.6 MW _{calc} = 485.6

327		N-циклопропил-4-{{[1,1-диоксидотетрагидротиофе-н-3-ил)метил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.16 MW _{found} = 550.6 MW _{calc} = 549.6
328		N-циклопропил-4-{{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (CDCl ₃): 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 RT = 1.25 MW _{found} = 502.6 MW _{calc} = 501.6
329		N-циклопропил-4-{{6-(3-фторфенокси)-8-{{[1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.12 MW _{found} = 529.6 MW _{calc} = 528.6
330		N-циклопропил-4-{{[3,3-дифторуслобутил)метил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 1.38 MW _{found} = 522.6 MW _{calc} = 521.6
331		N-циклопропил-4-{{8-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): δ= 0.52 (2H), 0.77 (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 RT = 0.83 MW _{found} = 453.6 MW _{calc} = 452.6
332		N-циклопропил-4-{{8-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(пиридин-4-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): 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 RT = 0.82 MW _{found} = 473.6 MW _{calc} = 472.6

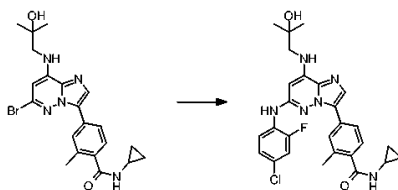
333		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-илсульфанил)имидazo[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 87 MW _{found} = 489.6 MW _{calc} = 488.6
334		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-2-илсульфанил)имидazo[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.05 MW _{found} = 489.6 MW _{calc} = 488.6
335		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфанил)имидazo[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 1.09 MW _{found} = 496.7 MW _{calc} = 495.7
336		4-{{6-(циклопентилсульфанил)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидazo[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 1.31 MW _{found} = 480.7 MW _{calc} = 479.7
337		N-циклопропил-4-{{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиперидин-1-ил)имидazo[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	¹ H-ЯМР (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 RT = 1.08 MW _{found} = 463.6 MW _{calc} = 462.6

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 101 с помощью подходящего промежуточного средства и структурного элемента бороновой кислоты [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
338		4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 0.77 MWfound = 483.6 MWcalc = 482.6
339		трет-бутил 3-[(3-{4-(циклопропилкарбамонил)-3-метилфенил}-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)метил]азетидин-1-карбоксилат	RT = 1.24 MWfound = 583.7 MWcalc = 582.7
340		N-циклопропил-4-(8-{[(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.13 MWfound = 540.7 MWcalc = 539.7
341		N-циклопропил-4-{8-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.05 MWfound = 500.6 MWcalc = 499.6
342		(RS)-N-циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.03 MWfound = 500.6 MWcalc = 499.6
343		(RS)-N-циклопропил-4-{8-[(4-гидрокси-3-метилбутил)амино]-6-[2-(гидроксиметил)фенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.04 MWfound = 500.6 MWcalc = 499.6
344		N-циклопропил-4-(6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-{[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 0.95 MWfound = 525.6 MWcalc = 524.6
345		(RS)-N-циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.06 MWfound = 498.6 MWcalc = 497.6

346		N-циклопропил-4-{6-[2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	$^1\text{H-NMR}$ (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 RT = 1.09 MW _{found} = 512.6 MW _{calc} = 511.6
347		4-{8-[(2-цианозтил)амино]-6-[(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.18 MW _{found} = 471.5 MW _{calc} = 470.5 $^1\text{H-NMR}$ (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), 7.25 (1H), 7.49 (1H), 7.67 (1H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.94 (1H), 8.22 (1H) ppm.

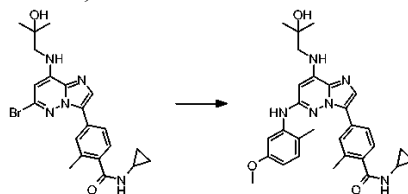
Пример 348. 4-{6-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-хлор-2-фторанилина с получением после обработки и очистки 3.1 мг (3%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

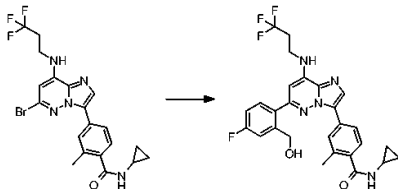
Пример 349. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(5-метокси-2-метилфенил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-метокси-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 9.1 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

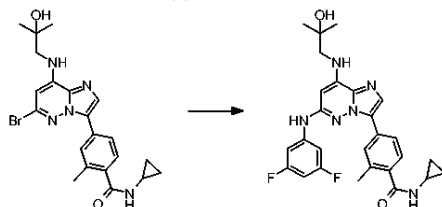
Пример 350. N-Циклопропил-4-{6-[4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (104 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 10.4 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

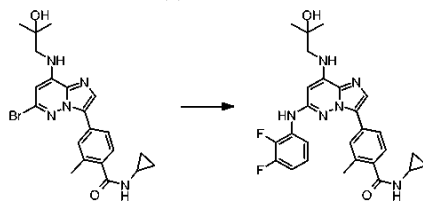
Пример 351. N-Циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3,5-дифторанилина с получением после обработки и очистки 4.9 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

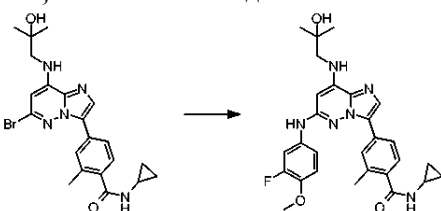
Пример 352. N-Циклопропил-4-{6-[(2,3-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2,3-дифторанилина с получением после обработки и очистки 4.3 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

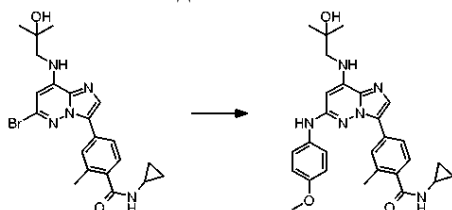
Пример 353. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-4-метоксифенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-фтор-4-метоксианилина с получением после обработки и очистки 16.8 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

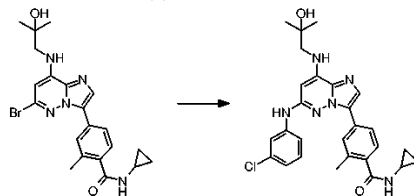
Пример 354. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-метоксианилина с получением после обработки и очистки 11.4 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

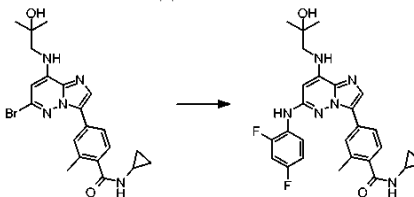
Пример 355. 4-{6-[(3-Хлорфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-хлоранилина с получением после обработки и очистки 15.4 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

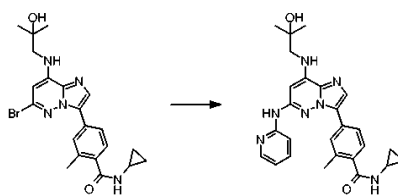
Пример 356. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2,4-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2,4-дифторанилина с получением после обработки и очистки 5.0 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

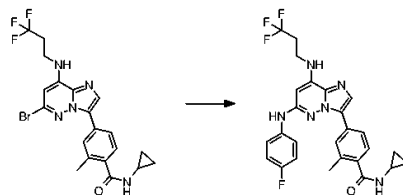
Пример 357. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-2-иламино)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью пиридин-2-амина с получением после обработки и очистки 10.1 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

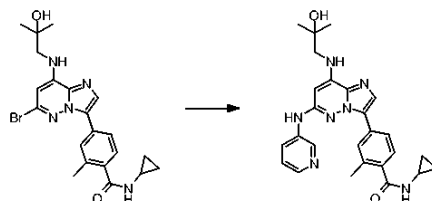
Пример 358. *N*-Циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фторанилина с получением после обработки и очистки 20.1 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

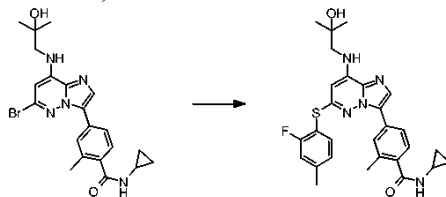
Пример 359. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-иламино)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью пиридин-2-амина с получением после обработки и очистки 12.6 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

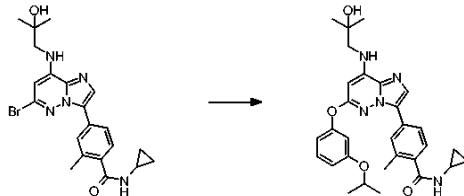
Пример 360. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-фтор-4-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 43.2 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

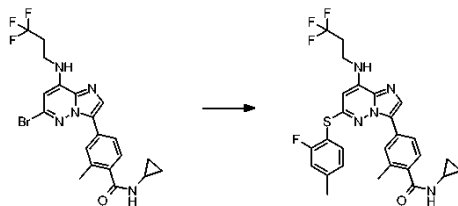
Пример 361. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(3-изопропоксифенокси)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропоксифенола с получением после обработки и очистки 33.3 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

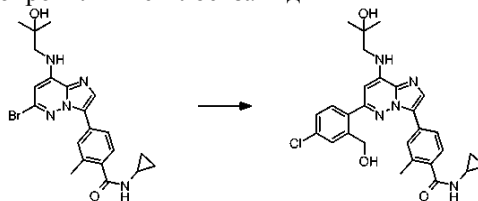
Пример 362. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-фтор-4-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 30.3 мг (34%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

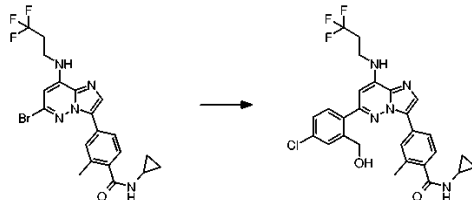
Пример 363. 4-{6-[4-Хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 22.5 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

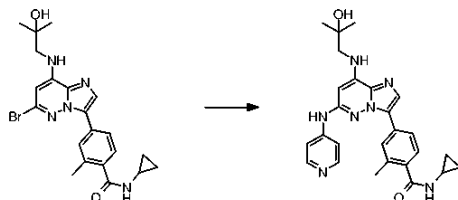
Пример 364. 4-{6-[4-Хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 1 с помощью [4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 15.6 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

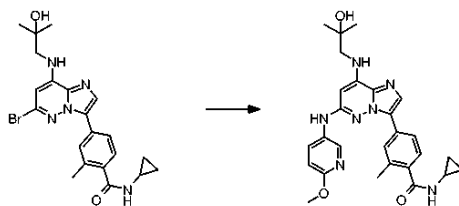
Пример 365. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-иламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью пиридин-4-амина с получением после обработки и очистки 10.7 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

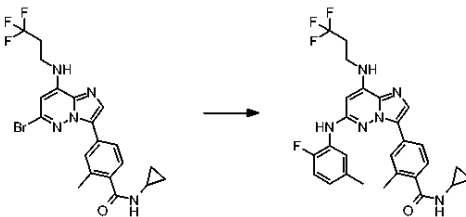
Пример 366. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-метоксианилина с получением после обработки и очистки 27 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

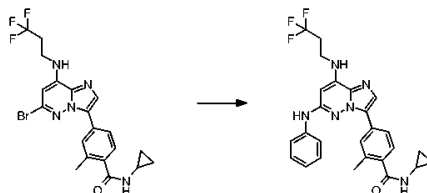
Пример 367. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-фтор-5-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-фтор-5-метиланилина с получением после обработки и очистки 18.7 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

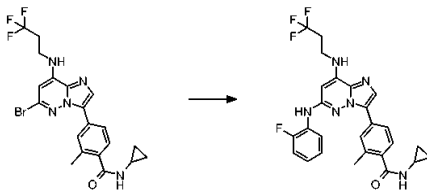
Пример 368. 4-{6-Анилино-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью анилина с получением после обработки и очистки 21.1 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

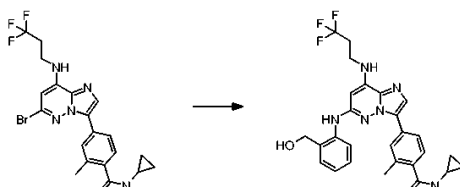
Пример 369. *N*-циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-фторанилина с получением после обработки и очистки 12.0 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

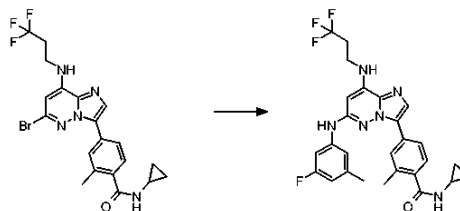
Пример 370. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-(гидроксиметил)фенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью (2-аминофенил)метанола с получением после обработки и очистки 5.2 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

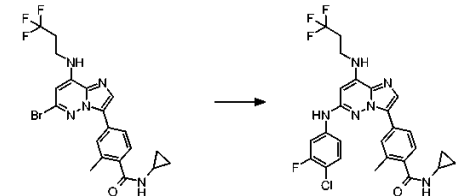
Пример 371. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-фтор-5-метиланилина с получением после обработки и очистки 20.2 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

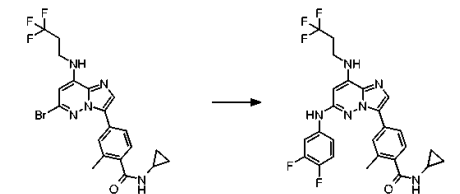
Пример 372. 4-{6-[(4-Хлор-3-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-хлор-3-фторанилина с получением после обработки и очистки 16.9 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

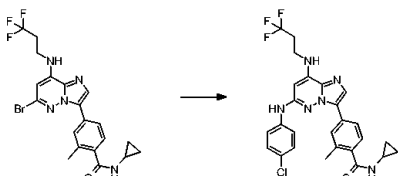
Пример 373. N-Циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3,4-дифторанилина с получением после обработки и очистки 11.9 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

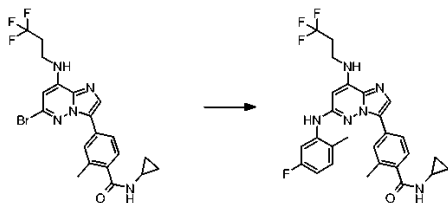
Пример 374. 4-{6-[(4-Хлорфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-хлоранилина с получением после обработки и очистки 14.3 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

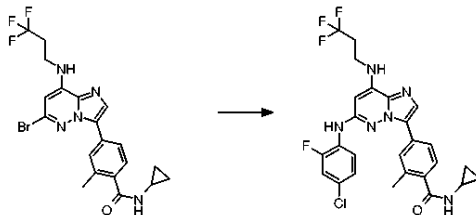
Пример 375. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-фтор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 6.6 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

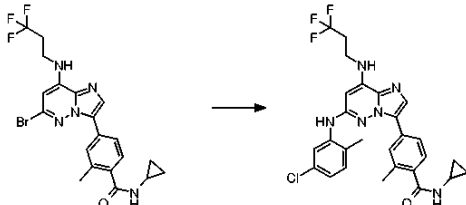
Пример 376. 4-{6-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-хлор-2-фторанилина с получением после обработки и очистки 10.8 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

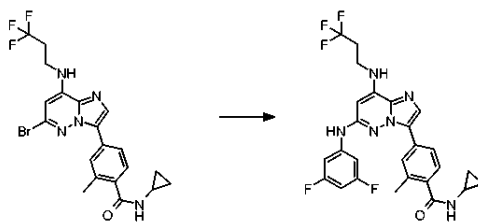
Пример 377. 4-{6-[(5-Хлор-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-хлор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 9.7 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

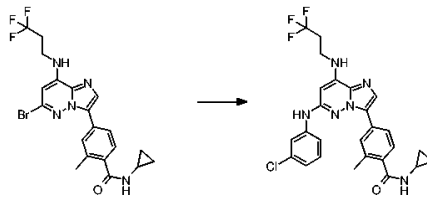
Пример 378. N-Циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3,5-дифторанилина с получением после обработки и очистки 14.7 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

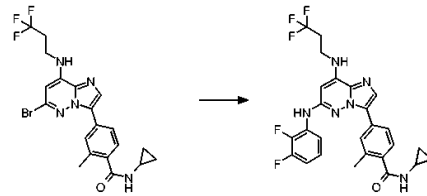
Пример 379. 4-{6-[(3-Хлорфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-хлоранилина с получением после обработки и очистки 16.7 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

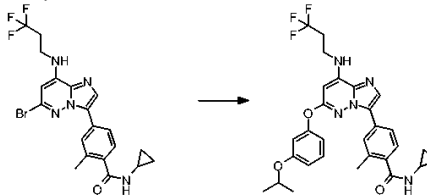
Пример 380. N-Циклопропил-4-{6-[(2,3-дифторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2,3-дифторанилина с получением после обработки и очистки 6.6 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

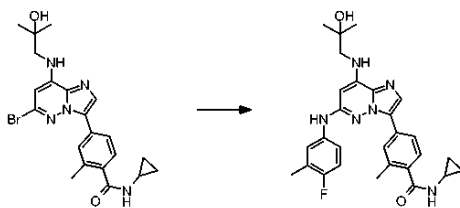
Пример 381. N-Циклопропил-4-{6-[3-(пропан-2-илокси)фенокси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропоксианилина с получением после обработки и очистки 4.8 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

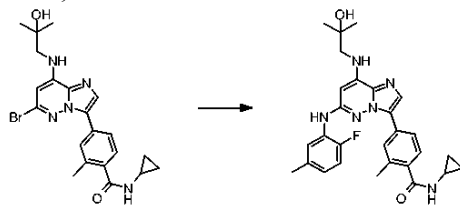
Пример 382. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фтор-3-метиланилина с получением после обработки и очистки 16.5 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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), 7.44-7.51 (2H), 7.75 (1H), 7.92 (1H), 7.96 (1H), 8.27 (1H), 8.83 (1H) ppm.

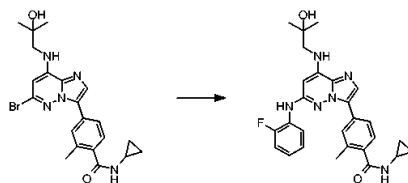
Пример 383. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-фтор-5-метилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-фтор-5-метиланилина с получением после обработки и очистки 10.5 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

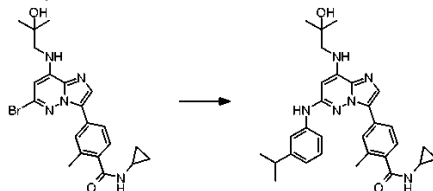
Пример 384. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-фторанилина с получением после обработки и очистки 8.3 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

Пример 385. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-изопропилфенил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

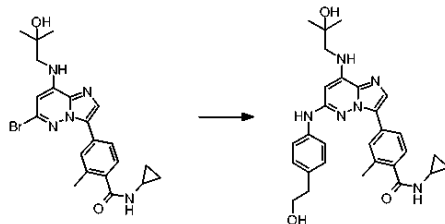


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-изопропиланилина с получением после обработки и очистки 11.6 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

Пример 386. *N*-Циклопропил-4-(6-{[4-(2-гидроксиэтил)фенил]амино}-8-[(2-гидрокси-2-

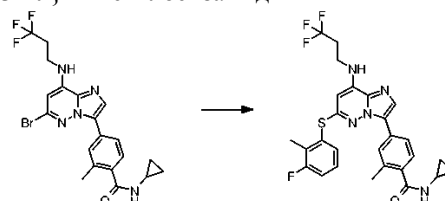
метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-(4-аминофенил)этанол с получением после обработки и очистки 10.6 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

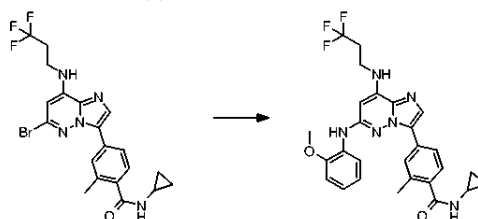
Пример 387. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-2-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 35.3 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

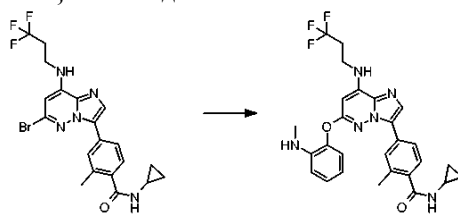
Пример 388. N-Циклопропил-4-{6-[(2-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (415 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-метоксианилина с получением после обработки и очистки 68.3 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

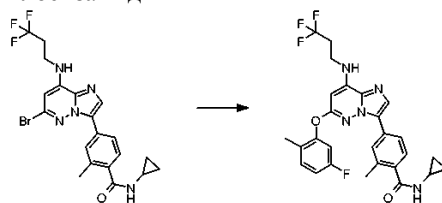
Пример 389. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-[2-(метиламино)фенокси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-(метиламино)фенола с получением после обработки и очистки 35.1 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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 (1H), 7.31 (1H), 7.82 (1H), 8.04 (1H), 8.09 (1H), 8.26 (1H), 9.54 (1H) ppm.

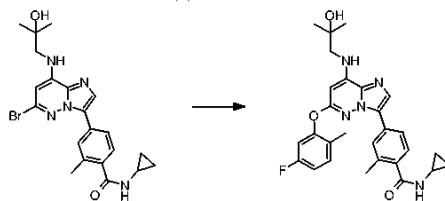
Пример 390. N-Циклопропил-4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фтор-2-метилфенола с получением после обработки и очистки 31.5 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

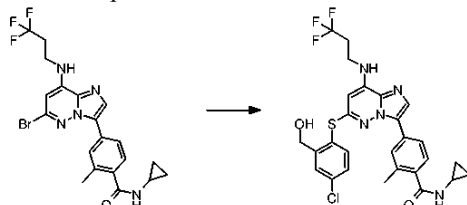
Пример 391. N-Циклопропил-4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]}-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]}имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фтор-2-метилфенола с получением после обработки и очистки 29.4 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

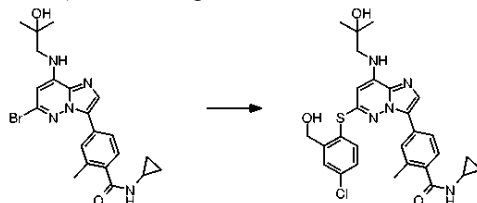
Пример 392. 4-(6-{[4-Хлор-2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]}имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (5-хлор-2-сульфанилфенил)метанола с получением после обработки и очистки 49.0 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 393. 4-(6-{[4-Хлор-2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]}-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид

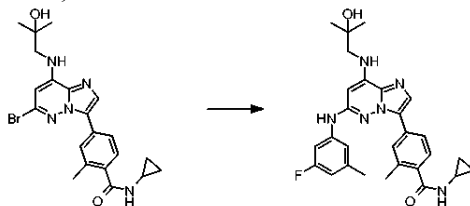


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]}имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (5-хлор-2-сульфанилфенил)метанола с получением после обработки и очистки 57.0 мг (63%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

Пример 394. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)амино]}-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]}-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

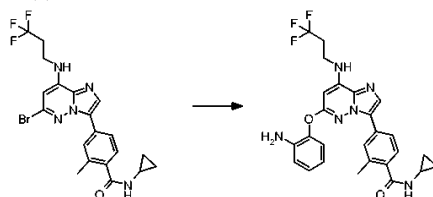
амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-фтор-5-метиланилина с получением после обработки и очистки 9.7 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

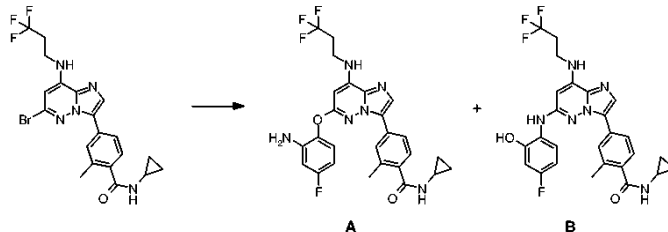
Пример 395. 4-{6-(2-Аминофенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-аминофенола с получением после обработки и очистки 25.6 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

Пример 396. 4-{6-(2-Амино-4-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо [1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид (А) и N-циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (В)

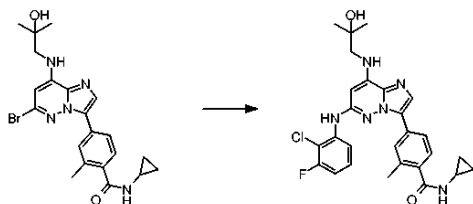


75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-амино-5-фторфенола с получением после обработки и очистки 14.8 мг (18%) указанного в заголовке соединения А и 12.6 мг (15%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

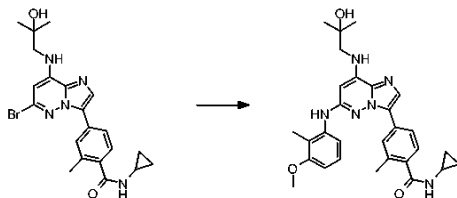
Пример 397. 4-{6-(2-Хлор-3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-хлор-3-фторанилина с получением после обработки и очистки 6.0 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

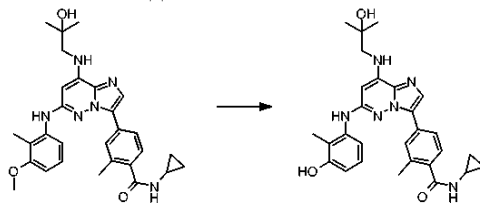
Пример 398. *N*-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-метокси-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 16.7 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

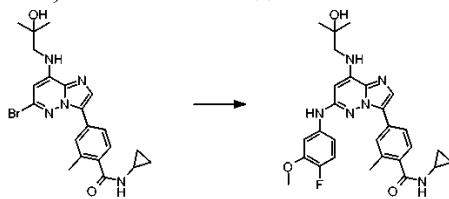
Пример 399. *N*-Циклопропил-4-{6-[(2-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



40 мг (76 мкмоль) *N*-циклопропил-4-{6-[(2-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 388, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 280 с получением после обработки и очистки 14.7 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

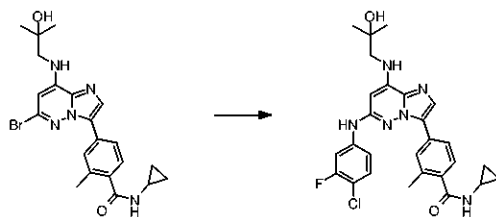
Пример 400. *N*-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 305 с помощью 4-фтор-3-метоксианилина с получением после обработки и очистки 20.3 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

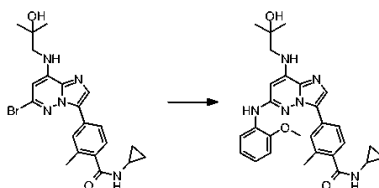
Пример 401. 4-{6-[(4-Хлор-3-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 305 с помощью 4-хлор-3-фторанилина с получением после обработки и очистки 5.6 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

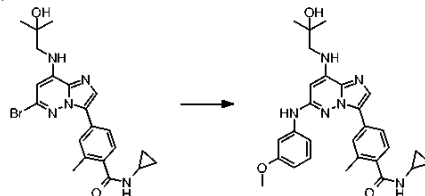
Пример 402. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-метоксианилина с получением после обработки и очистки 59.7 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

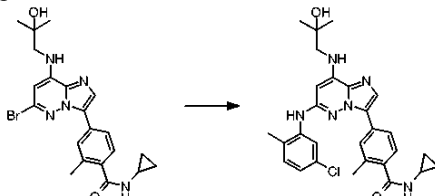
Пример 403. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (327 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-метоксианилина с получением после обработки и очистки 44.4 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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), 7.20-7.28 (2H), 7.32 (1H), 7.77 (1H), 7.86 (1H), 8.08 (1H), 8.29 (1H), 8.90 (1H) ppm.

Пример 404. 4-{6-[(5-Хлор-2-метилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

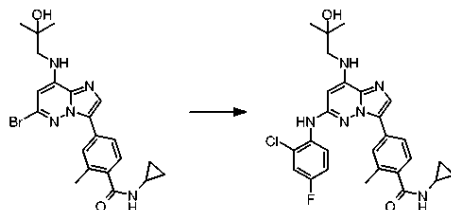


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-хлор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 6.2 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 405. 4-{6-[(2-Хлор-4-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

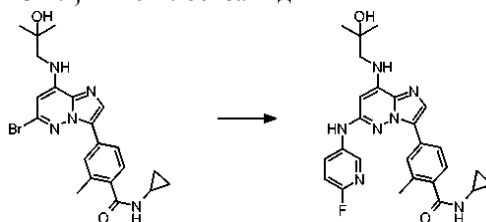
b)пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-хлор-4-фторанилина с получением после обработки и очистки 7.3 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

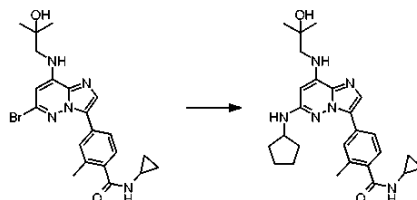
Пример 406. N-Циклопропил-4-{6-[(6-фторпиридин-3-ил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 6-фторпиридин-3-амина с получением после обработки и очистки 9.9 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

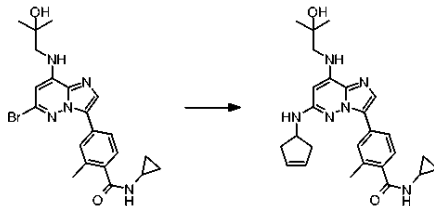
Пример 407. 4-{6-(Циклопентиламино)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью цикlopентанамина с получением после обработки и очистки 10.8 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

Пример 408. 4-{6-(Циклопент-3-ен-1-иламино)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

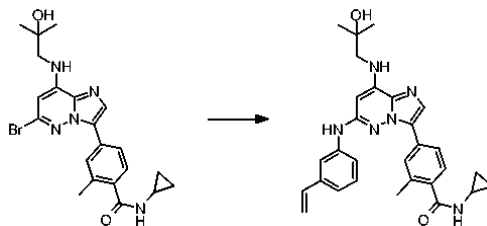


100 мг (218 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью цикlopент-3-ен-1-амина с получением после обработки и очистки 12.8 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

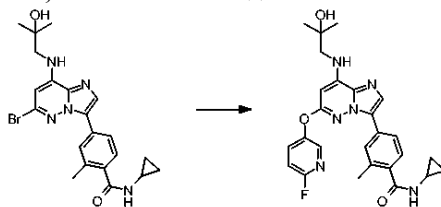
Пример 409. N-циклопропил-4-{6-[(3-этилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-виниланилина с получением после обработки и очистки 28.0 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

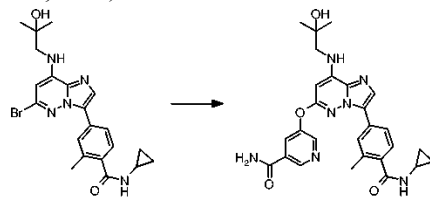
Пример 410. N-Циклопропил-4-{6-[(6-фторпиридин-3-ил)окси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 6-фторпиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 4.1 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

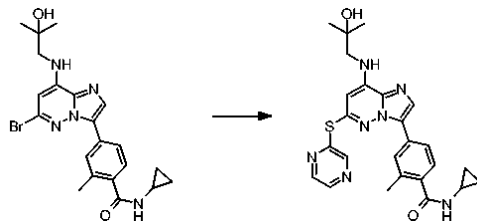
Пример 411. 5-({3-[4-(Циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси)никотинамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-гидроксиникотинамида с получением после обработки и очистки 22.0 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 412. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиразин-2-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

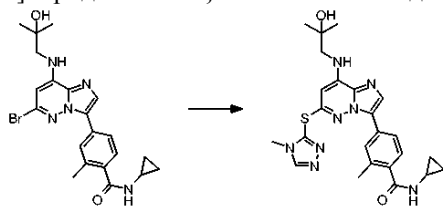


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью пиразин-2-тиола с получением после обра-

ботки и очистки 17.5 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

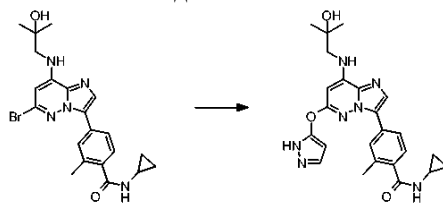
Пример 413. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо [1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола с получением после обработки и очистки 17.5 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

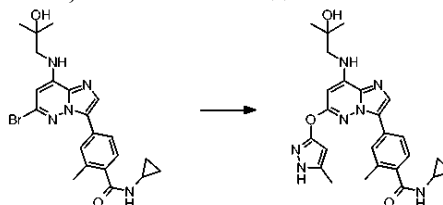
Пример 414. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1H-пиразол-5-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 1H-пиразол-5-ола с получением после обработки и очистки 5.5 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

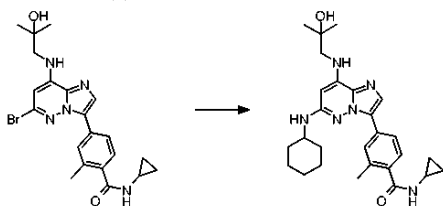
Пример 415. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо [1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-метил-1H-пиразол-3-ола с получением после обработки и очистки 6.3 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 416. 4-{6-(Циклогексиламино)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

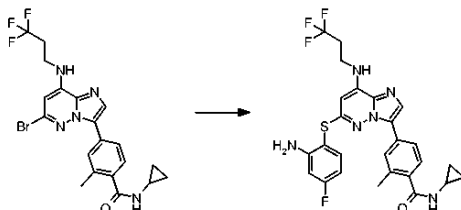


75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо [1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью циклогексамина с получением после обработки и очистки 7.8 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

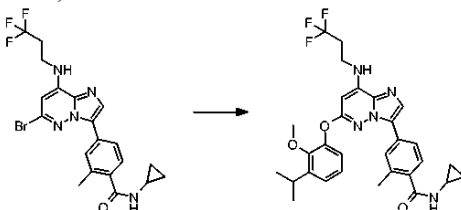
Пример 417. 4-{6-[(2-Амино-4-фторфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-амино-4-фторбензолтиола с получением после обработки и очистки 23.7 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

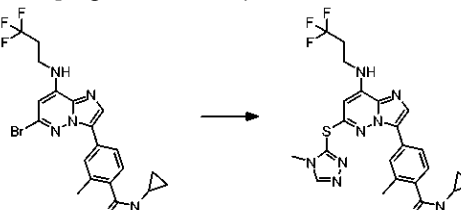
Пример 418. N-Циклопропил-4-{6-[2-метокси-3-(пропан-2-ил)фенокси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-изопропил-2-метоксифенола с получением после обработки и очистки 45 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

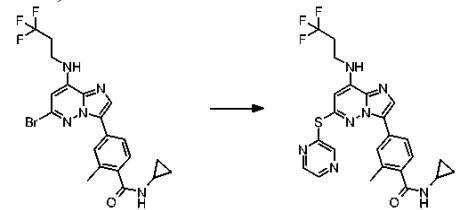
Пример 419. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола с получением после обработки и очистки 29.4 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

Пример 420. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(пиразин-2-илсульфанил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид

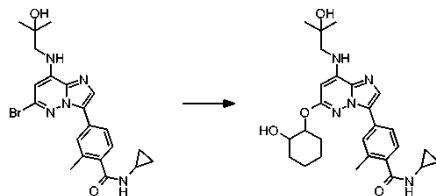


75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью пиразин-2-тиола с получением после обработки и очистки 28.6 мг (34%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

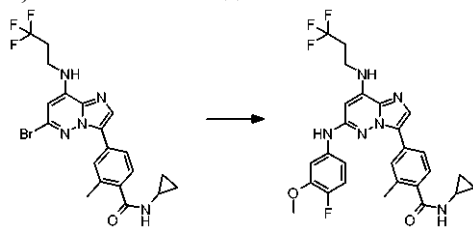
Пример 421. N-Циклопропил-4-(6-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]окси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



50 мг (109 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью (1R,2R)-циклогексан-1,2-диола с получением после обработки и очистки 2.8 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

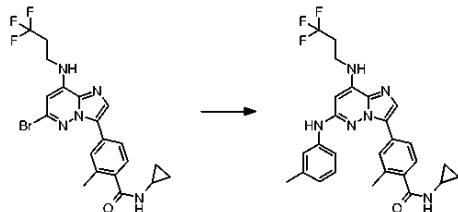
Пример 422. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



100 мг (207 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фтор-3-метоксанилина с получением после обработки и очистки 43.1 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

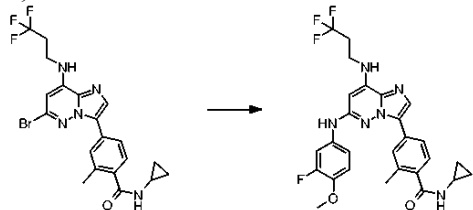
Пример 423. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-[(3-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью m-толуидина с получением после обработки и очистки 14.5 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

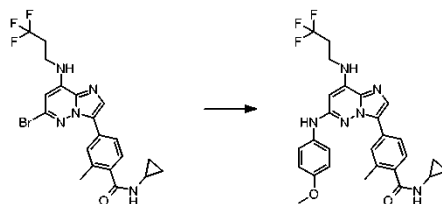
Пример 424. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-4-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-фтор-4-метоксанилина с получением после обработки и очистки 21.0 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

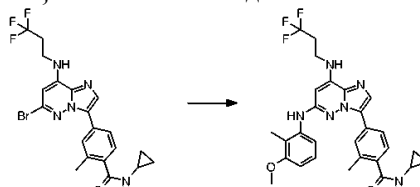
Пример 425. N-Циклопропил-4-{6-[(4-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино] имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-метоксанилина с получением после обработки и очистки 17.8 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

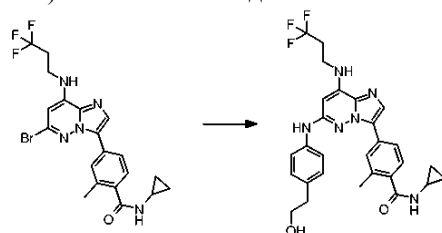
Пример 426. N-Циклопропил-4-{6-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (311 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-метокси-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 21.3 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (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.

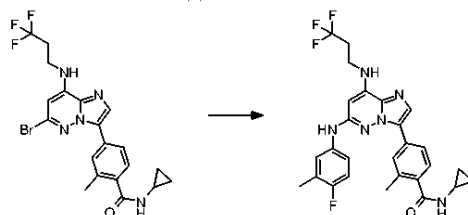
Пример 427. N-Циклопропил-4-{6-[(4-(2-гидроксиэтил)фенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2-(4-аминофенил)этанол с получением после обработки и очистки 9.2 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

Пример 428. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

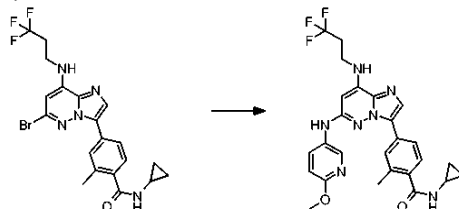


75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а,

преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фтор-3-метиланилина с получением после обработки и очистки 11.9 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

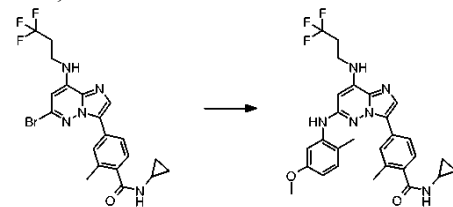
Пример 429. N-Циклопропил-4-{6-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247a, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 6-метоксипиридин-3-амина с получением после обработки и очистки 8.7 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

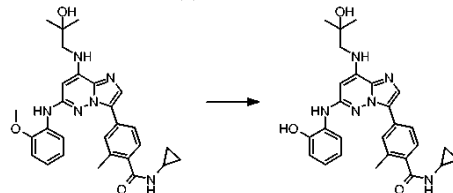
Пример 430. N-Циклопропил-4-{6-[(5-метокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (311 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247a, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-метокси-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 15.5 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

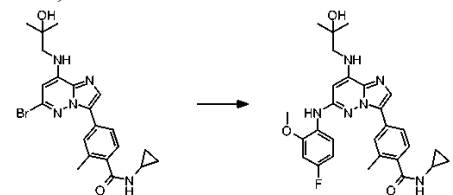
Пример 431. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-гидроксифенил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



40 мг (80 мкмоль) N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)-амино]-6-[(2-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с примером 402, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 5.8 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

Пример 432. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-метоксифенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

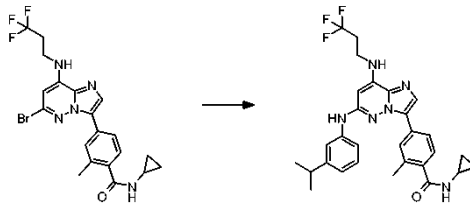


150 мг (327 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером

96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фтор-2-метоксианилина с получением после обработки и очистки 12.2 мг (6%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

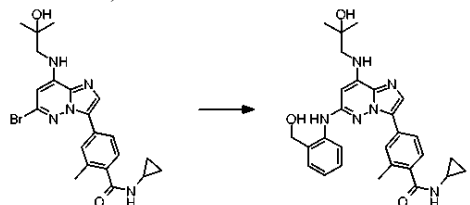
Пример 433. N-Циклопропил-2-метил-4-(6-{[3-(пропан-2-ил)фенил]амино}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3-изопропиланилина с получением после обработки и очистки 22.8 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

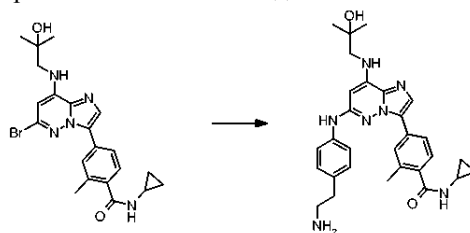
Пример 434. N-Циклопропил-4-(6-{[2-(гидроксиметил)фенил]амино}-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью (2-аминофенил)метанола с получением после обработки и очистки 2.0 мг (2%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

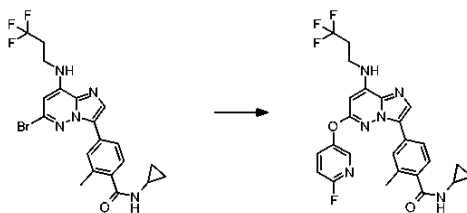
Пример 435. 4-(6-{[4-(2-Аминоэтил)фенил]амино}-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (164 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-(2-аминоэтил)анилина с получением после обработки и очистки 11 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 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.

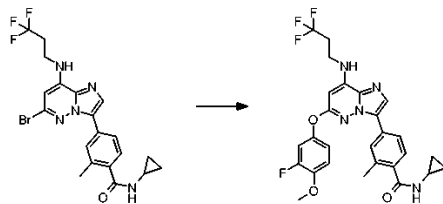
Пример 436. N-Циклопропил-4-{6-[(6-фторпиридин-3-ил)окси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



200 мг (415 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 6-фторпиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 4.8 мг (2%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

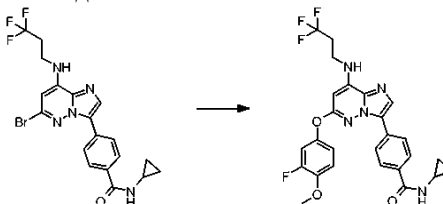
Пример 437. *N*-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокс)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



400 мг (829 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метоксифенола с получением после обработки и очистки 194 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

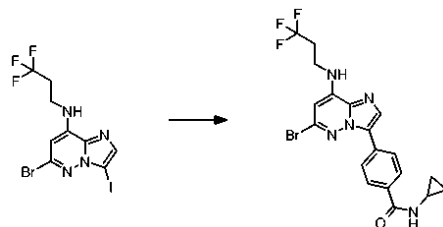
Пример 438. *N*-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокс)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-бензамид



400 мг (854 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 438а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метоксифенола с получением после обработки и очистки 219 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

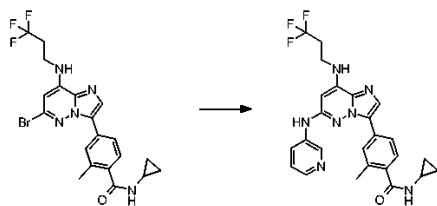
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): δ= 0.53 (2H), 0.66 (2H), 2.69 (2H), 2.79 (1H), 3.60 (2H), 3.81 (3H), 6.17 (1H), 6.85 (1H), 7.08 (1H), 7.34 (1H), 7.65 (2H), 7.74 (1H), 7.89 (2H), 8.01 (1H), 8.40 (1H) ppm.

Промежуточный пример 438а. 4-{6-Бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропилбензамид



1.50 г (3.45 ммоль) 6-бром-3-йод-*N*-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 1.05 г (65%) указанного в заголовке соединения.

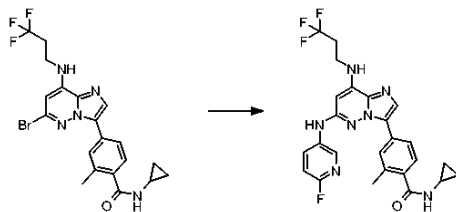
Пример 439. *N*-Циклопропил-2-метил-4-{6-(пиридин-3-иламино)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-бензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью пиридин-3-амина с получением после обработки и очистки 15.5 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

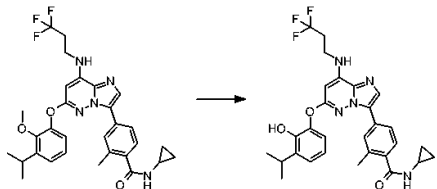
Пример 440. N-Циклопропил-4-{6-[(6-фторпиридин-3-ил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (156 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 6-фторпиридин-3-амина с получением после обработки и очистки 25.5 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

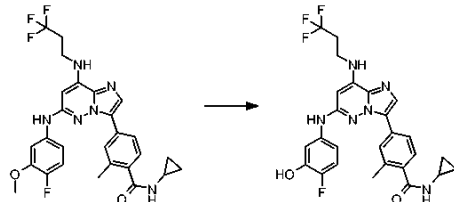
Пример 441. N-Циклопропил-4-{6-[2-гидрокси-3-(пропан-2-ил)фенокси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



32 мг (56 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[2-метокси-3-(пропан-2-ил)фенокси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с примером 418, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 8.2 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 442. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

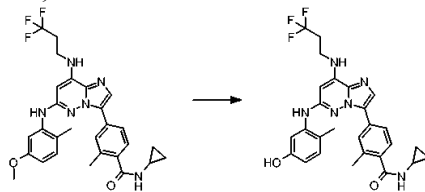


33 мг (61 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с примером 422, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 9.3 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 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.

Пример 443. N-Циклопропил-4-{6-[(5-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

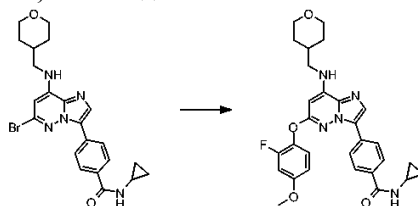
амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



10.5 мг (19 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[(5-метокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 430, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 2.0 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

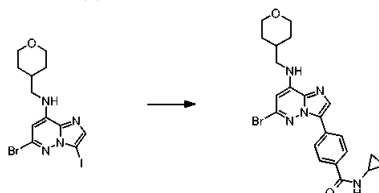
Пример 444. N-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифеноксид)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}бензамид



400 мг (850 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 444а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метоксифенола с получением после обработки и очистки 257 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

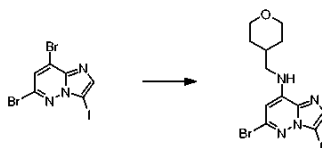
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): δ= 0.53 (2H), 0.66 (2H), 1.22 (2H), 1.62 (2H), 1.94 (1H), 2.80 (1H), 3.17-3.32 (4H), 3.81 (3H), 3.84 (2H), 6.12 (1H), 6.84 (1H), 7.07 (1H), 7.34 (1H), 7.64 (2H), 7.74 (1H), 7.89 (2H), 7.98 (1H), 8.39 (1H) ppm.

Промежуточный пример 444а. 4-{6-Бром-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропилбензамид



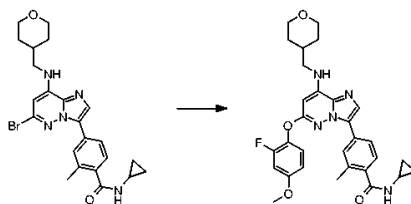
1.20 г (2.75 ммоль) 6-бром-3-йод-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 444b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 1.08 г (84%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 444b. 6-Бром-3-йод-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



3.00 г (7.45 ммоль) 6,8-дибром-3-йодидамидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина с получением после обработки и очистки 2.81 г (81%) указанного в заголовке соединения.

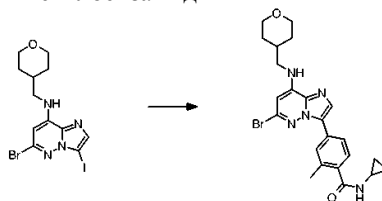
Пример 445. N-Циклопропил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифеноксид)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



400 мг (826 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 445а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2-фтор-4-метоксифенола с получением после обработки и очистки 295 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

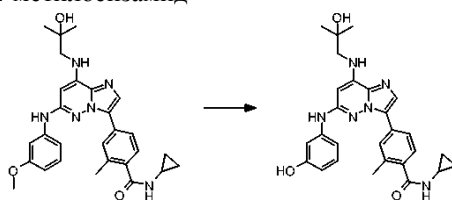
¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.46 (2H), 0.63 (2H), 1.22 (2H), 1.62 (2H), 1.95 (1H), 2.08 (3H), 2.77 (1H), 3.19-3.27 (4H), 3.77 (3H), 3.83 (2H), 6.12 (1H), 6.83 (1H), 7.05 (1H), 7.14 (1H), 7.33 (1H), 7.61 (1H), 7.67-7.74 (2H), 7.91 (1H), 8.21 (1H) ppm.

Промежуточный пример 445а. 4-{6-Бром-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



1.58 г (3.62 ммоль) 6-бром-3-йод-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)имидазо[1,2-б]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 444b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 1.05 г (57%) указанного в заголовке соединения.

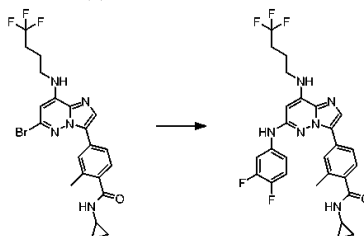
Пример 446. N-Циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-гидроксифенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



30 мг (60 мкмоль) N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 403, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 9.60 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

¹Н-ЯМР (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.

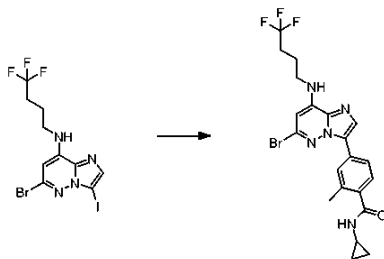
Пример 447. N-Циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 3,4-дифторанилина с получением после обработки и очистки 6.3 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

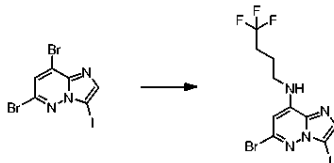
¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.51 (2H), 0.66 (2H), 1.86 (2H), 2.26-2.43 (2H), 2.36 (3H), 2.81 (1H), 3.32-3.38 (2H), 5.75 (1H), 7.20-7.39 (4H), 7.75 (1H), 7.81 (1H), 7.90 (1H), 7.99 (1H), 8.28 (1H), 9.14 (1H) ppm.

Промежуточный пример 447а. 4-{6-Бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



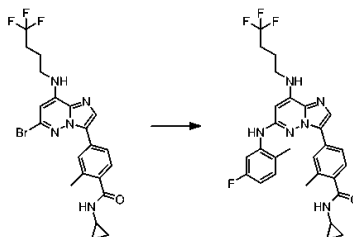
4,27 г (9.51 ммоль) 6-бром-3-йод-N-(4,4,4-трифторбутил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 2.37 г (50%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 447b. 6-Бром-3-йод-N-(4,4,4-трифторбутил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



3.96 г (9.83 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 4,4-трифторбутан-1-амина с получением после обработки и очистки 3.43 г (74%) указанного в заголовке соединения.

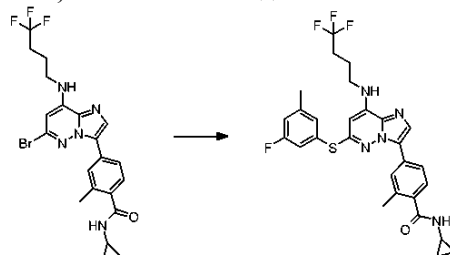
Пример 448. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447a, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-фтор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 10.5 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

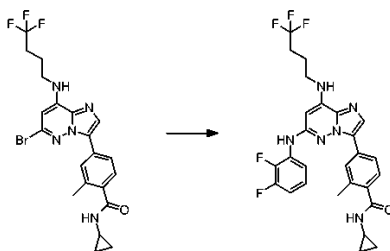
Пример 449. N-Циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилбензолтиола с получением после обработки и очистки 44.6 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

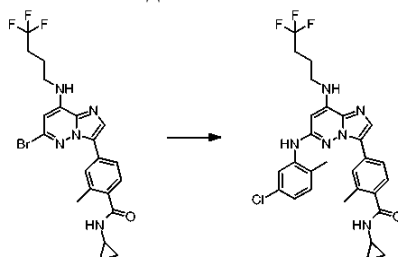
Пример 450. N-Циклопропил-4-{6-[(2,3-дифторфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 2,3-дифторанилина с получением после обработки и очистки 10.6 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

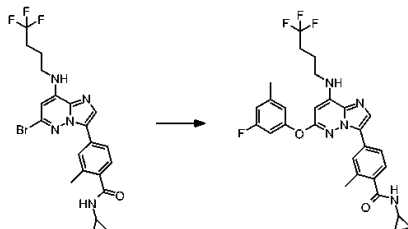
Пример 451. 4-{6-[(5-Хлор-2-метилфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447а, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 5-хлор-2-метиланилина с получением после обработки и очистки 12.7 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

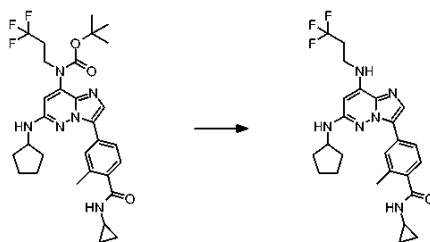
Пример 452. N-Циклопропил-4-{6-(3-фтор-5-метилфенокси)-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо [1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



75 мг (151 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо-[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фтор-5-метилфенола с получением после обработки и очистки 27.7 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 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.

Пример 453. 4-{6-(Циклопентиламино)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид

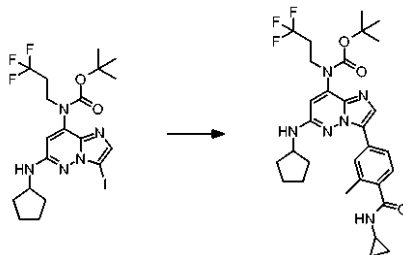


К раствору 90 мг (153 мкмоль) трет-бутил{6-(циклопентиламино)-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}(3,3,3-трифторпропил)карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453 а в 1 мл дихлорметана, добавили 177 мкл трифторуксусной

кислоты, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C. Смесь влили в воду и экстрагировали с помощью дихлорметана. Органическую фазу промыли раствором гидрокарбоната натрия и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 64.1 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

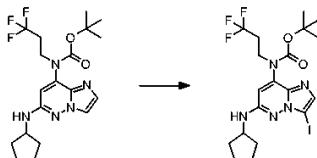
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 0.50 (2H), 0.64 (2H), 1.44-1.72 (6H), 1.90-2.05 (2H), 2.34 (3H), 2.62 (2H), 2.79 (1H), 3.41 (2H), 3.99 (1H), 5.57 (1H), 6.43 (1H), 6.92 (1H), 7.30 (1H), 7.73 (1H), 7.98 (1H), 8.17 (1H), 8.24 (1H) ppm.

Промежуточный пример 453a. 4-{6-(Циклопентиламино)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



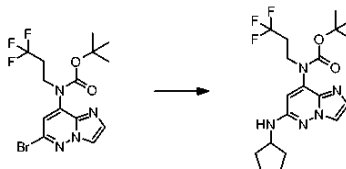
135 мг (250 мкмоль) трет-бутил [6-(циклопентиламино)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 101 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 453b. трет-Бутил[6-(циклопентиламино)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)карбамат



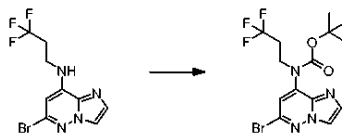
197 мг (405 мкмоль) трет-бутил [6-(циклопентиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453c, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 96c с получением после обработки и очистки 141 мг (58%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 453c. трет-Бутил[6-(циклопентиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)-карбамат



200 мг (489 мкмоль) трет-бутил (6-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)(3,3,3-трифторпропил)карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453d, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 305 с помощью цикlopentanаминa с получением после обработки и очистки 205 мг (101%) указанного в заголовке соединения, которое содержит некоторое количество реактива.

Промежуточный пример 453d. трет-Бутил (6-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)(3,3,3-трифторпропил)карбамат



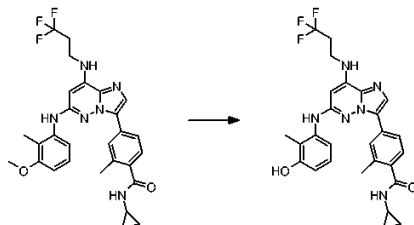
К раствору 1.88 г (6.08 ммоль) 6-бром-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-аминa, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453e в 7.0 мл тетрагидрофурана добавили 2.92 г ди-трет-бутил дикарбоната, 74.3 мг N,N-диметилпиридин-4-аминa, и смесь нагревали в течение 2 ч при 55°C. Добавили этилацетат, и органическую фазу промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя осадок очистили с помощью хроматографии с получением 2.15 г (82%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 453e. 6-Бром-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



5.00 г (18.06 ммоль) 6,8-дибромимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96d, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 3,3,3-трифторпропан-1-амина с получением после обработки и очистки 3.04 г (49%) указанного в заголовке соединения.

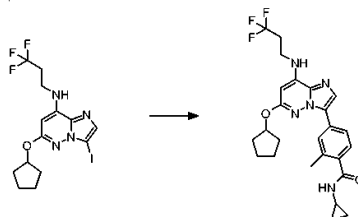
Пример 454. *N*-Циклопропил-4-{6-[(3-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



14.1 мг (26 мкмоль) *N*-циклопропил-4-{6-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с примером 426, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 4.7 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 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.

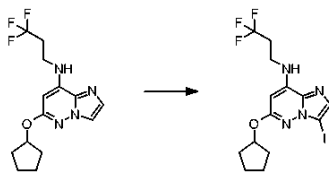
Пример 455. 4-{6-(Циклопентилокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид



32 мг (73 мкмоль) 6-(циклопентилокси)-3-йод-*N*-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 455a, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1a с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 17.4 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

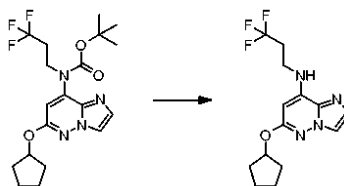
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0.65 (2H), 0.91 (2H), 1.50-1.73 (6H), 1.84 (2H), 2.40 (2H), 2.48 (3H), 2.94 (1H), 4.08 (2H), 4.82 (1H), 5.26 (1H), 5.93 (1H), 7.10 (1H), 7.13 (1H), 7.40 (1H), 7.45 (1H), 7.64 (1H) ppm.

Промежуточный пример 455a. 6-(Циклопентилокси)-3-йод-*N*-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



42 мг (134 мкмоль) 6-(циклопентилокси)-*N*-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 455b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 96с с получением после обработки и очистки 33 мг (56%) указанного в заголовке соединения.

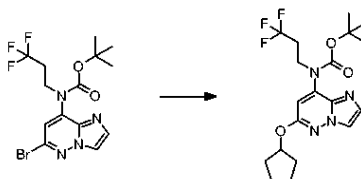
Промежуточный пример 455b. 6-(Циклопентилокси)-*N*-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



361 мг (макс. 784 мкмоль) трет-бутил [6-(циклопентилокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 455с, преобра-

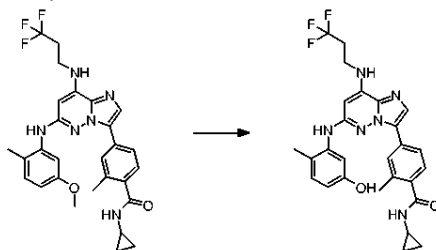
зовали по аналогии с примером 453 с получением после обработки и очистки 43 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 455с. трет-Бутил[6-(циклопентилокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил](3,3,3-трифторпропил)карбамат



321 мг (784 мкмоль) трет-бутил (6-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)(3,3,3-трифторпропил) карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 453d, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 51 с помощью цикlopentанола с получением после обработки 361 мг указанного в заголовке соединения, которое содержит исходный материал и продукты, в которых карбамат расщеплен.

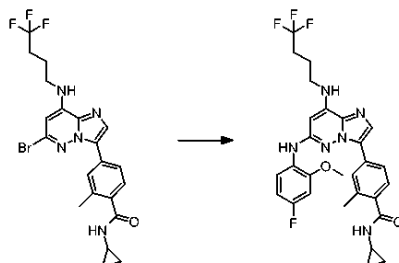
Пример 456. N-Циклопропил-4-{6-[(5-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



10.5 мг (19 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-[(5-метокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с примером 430, преобразовали по аналогии с примером 280 с получением после обработки и очистки 2.0 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

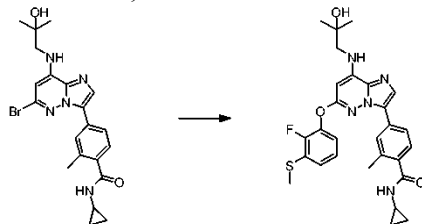
Пример 457. N-Циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-метоксифенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



150 мг (302 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 447a, преобразовали по аналогии с примером 305 с помощью 4-фтор-2-метоксанилина с получением после обработки и очистки 43.1 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 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.

Пример 458. N-Циклопропил-4-{6-[2-фтор-3-(метилсульфанил)фенокси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

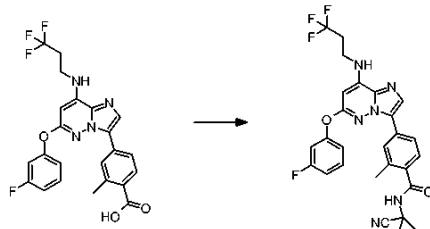


2.00 г (4.36 ммоль) 4-{6-бром-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обра-

ботки и очистки 4.6 мг (0.2%) указанного в заголовке соединения и 933 мг (42%) указанного в заголовке соединения, описанного в примере 92.

¹H-ЯМР (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.

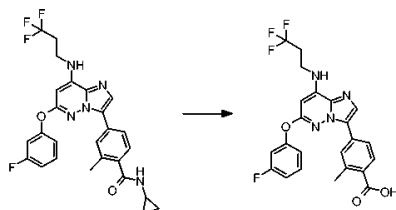
Пример 459. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метил-N-(1-метилциклопропил)бензамид



Смесь, содержащую 10.5 мг (22 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 459а, 3.94 мг 1-цианоциклопропанаминийхлорида, 12.6 мг N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]-триазоло-[4,5-б]пиридин-3-илокси)метил)-N-метилметанаминий гексафторфосфата, 4.06 мг N,N-диметилпиридин-4-амин и 0.5 мл N,N-диметилформамида перемешивали при 23°C всю ночь. Растворитель удалили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 4.5 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

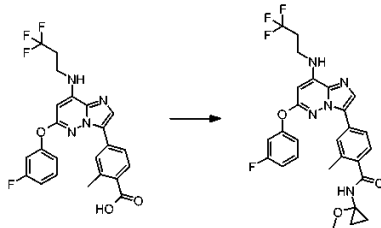
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 1.21 (2H), 1.50 (2H), 2.16 (3H), 2.68 (2H), 3.60 (2H), 6.14 (1H), 7.14 (2H), 7.25 (2H), 7.49 (1H), 7.67-7.76 (2H), 7.81 (1H), 7.97 (1H), 9.09 (1H) ppm.

Промежуточный пример 459а. 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойная кислота



Смесь, содержащую 231.8 мг (451 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид, приготовленного в соответствии с примером 80 и 7.73 мл бромистоводородной кислоты нагревали при 120°C в течение 10 ч. Добавили воду, выделившуюся фазу отфильтровали и очистили с помощью хроматографии с получением 74 мг (24%) указанного в заголовке соединения, которое содержало около 30% 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

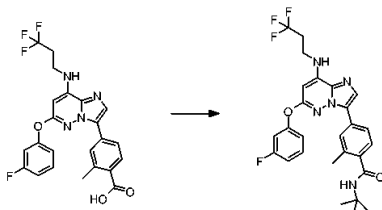
Пример 460. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-(1-метоксициклопропил)-2-метилбензамид



10.5 мг (22 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)-амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 459а, преобразовали по аналогии с примером 459 с помощью 1-метоксициклопропанаминийхлорида с получением после обработки и очистки 10.7 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

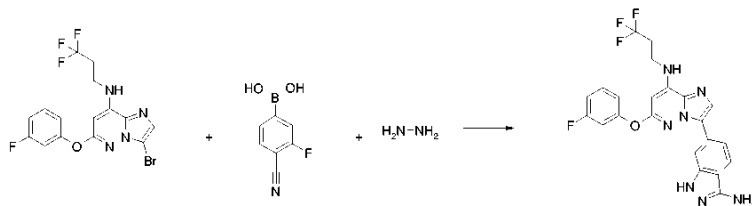
Пример 461. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метил-N-(1-метилциклопропил)бензамид



10.5 мг (22 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 459а, преобразовали по аналогии с примером 459 с помощью 1-метилциклопропанаминийхлорида с получением после обработки и очистки 12.0 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

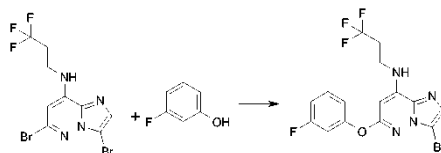
Пример 462. 3-(3-Амино-1Н-индазол-6-ил)-6-(3-фторфенокси)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



42 мг (100 мкмоль) 3-бром-6-(3-фторфенокси)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 462а, преобразовали по аналогии с примером 101 с помощью (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты с получением 2-фтор-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(3,3,3-трифторпропиламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрила. Добавили 62 мкл (2 ммоль) гидразингидрата, и смесь нагревали при 80°C всю ночь. После обработки и очистки получили 5.1 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 1.14, MW_{found} = 472.4, MW_{calc} = 471.4. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), 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 (1H), 11.31 (1H)

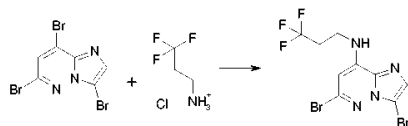
Промежуточный пример 462а. 3-Бром-6-(3-фторфенокси)-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



448.9 мг (1.16 ммоль) 3,6-дибром-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 462b, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 105.7 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 2.55-2.73 (2H), 3.55 (2H), 6.06 (1H), 7.00-7.09 (2H), 7.11-7.22 (1H), 7.33-7.49 (1H), 7.56 (1H), 7.82 (1H).

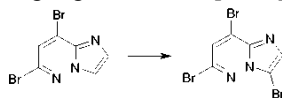
Промежуточный пример 462b. 3,6-Дибром-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



3,6-дибром-N-(3,3,3-трифторпропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин 3.00 г (8.43 ммоль) 3,6,8-трибромимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 462с, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 1b с помощью 3,3,3-трифторпропан-1-аминийхлорида с получением после обработки и очистки 2.97 г (91%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 2.52-2.73 (2H), 3.56 (2H), 6.45 (1H), 7.61 (1H), 8.01 (1H).

Промежуточный пример 462с. 3,6,8-Трибромимидазо[1,2-*b*]пиридазин

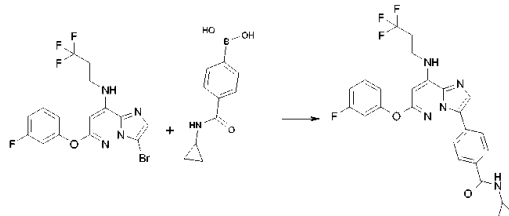


К перемешанной суспензии 100.00 г (361.1 ммоль) 6,8-дибромимидазо[1,2-*b*]пиридазина, приго-

товленного в соответствии с промежуточным примером 96d, в 1.6 л уксусной кислоты добавили 69.2 г (433.3 ммоль) брома при rt, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Выделившуюся фазу отфильтровали, промыли водой и растворили в 10 л DCM. Органическую фазу промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили с получением 81.99 г (64%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 7.96 (1H), 8.04 (1H).

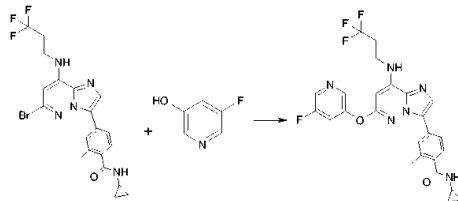
Пример 463. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



42 мг (100 мкмоль) 3-бром-6-(3-фторфенокси)-N-(3,3,3-трифторпропил)-имидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 462a, преобразовали по аналогии с примером 101 с помощью [4-(циклопропилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты с получением после обработки и очистки 2.9 мг (5%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 1.31, MW_{found} = 500.5, MW_{calc} = 499.5.

^1H -ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6), 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).

Пример 464. N-Циклопропил-4-{6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид

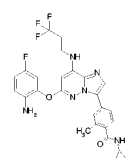
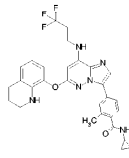
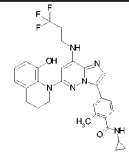
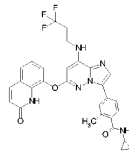
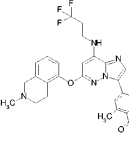


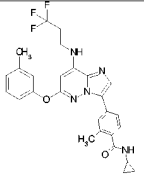
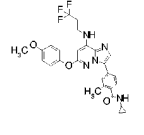
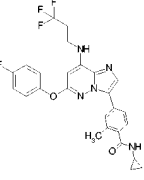
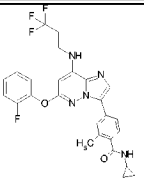
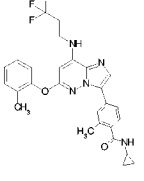
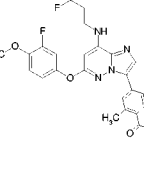
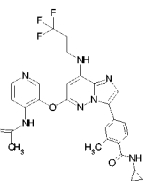
48 мг (100 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247a, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фторпиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 8.1 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

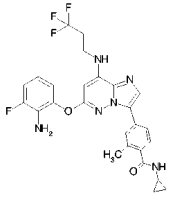
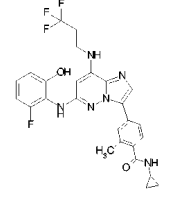
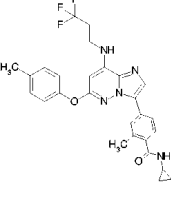
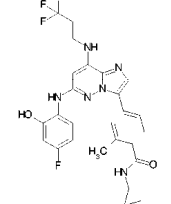
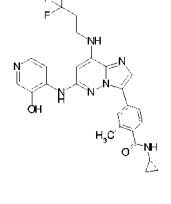
UPLC-MS: RT = 1.19, MW_{found} = 515.5, MW_{calc} = 514.5.

^1H -ЯМР (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).

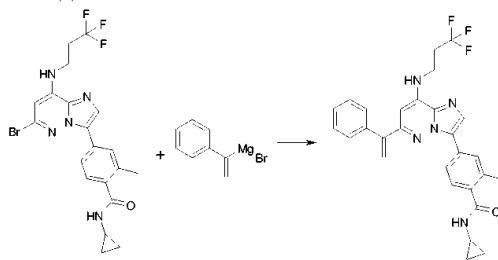
Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 51 с помощью подходящих фенолов или анилинов [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
465		4-((6-(2-амино-5-фторфенокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-b]пирдазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 529.5 MW _{calc} = 528.5 ¹ H-ЯМР (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)
466		N-циклопропил-2-метил-4-((6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-илокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-b]пирдазин-3-ил)бензамид	RT = 1.36 MW _{found} = 551.6 MW _{calc} = 550.6 ¹ H-ЯМР (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)
467		N-циклопропил-4-((6-(8-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-1-ил)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-b]пирдазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.19 MW _{found} = 551.6 MW _{calc} = 550.6 ¹ H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d ₆), 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) Изомер!
468		N-циклопропил-2-метил-4-((6-((2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-илокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-b]пирдазин-3-ил)бензамид	RT = 1.01 MW _{found} = 563.5 MW _{calc} = 562.5 ¹ H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d ₆), 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)
469		N-циклопропил-2-метил-4-((6-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-b]пирдазин-3-ил)бензамид	RT = 0.95 MW _{found} = 565.6 MW _{calc} = 564.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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 (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)

470		N-циклопропил-4-((6-(4-(3-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.42 MW _{found} = 510.5 MW _{calc} = 509.5
471		N-циклопропил-4-((6-(4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.34 MW _{found} = 526.5 MW _{calc} = 525.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)
472		N-циклопропил-4-((6-(4-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.36 MW _{found} = 514.5 MW _{calc} = 513.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)
473		N-циклопропил-4-((6-(2-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.36 MW _{found} = 514.5 MW _{calc} = 513.5
474		N-циклопропил-4-((6-(2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.40 MW _{found} = 510.5 MW _{calc} = 509.5
475		N-циклопропил-4-((6-(3-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.35 MW _{found} = 544.5 MW _{calc} = 543.5
476		4-((6-([4-(ацетиламино)пиридин-3-ил]окси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 0.89 MW _{found} = 554.5 MW _{calc} = 553.5 ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆), 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)
477		4-((6-(2-амино-3-фторфенокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.28 MW _{found} = 529.5 MW _{calc} = 528.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
478		N-циклопропил-4-((6-((2-фтор-6-гидроксифенил)амино)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.10 MW _{found} = 529.5 MW _{calc} = 528.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)Изомер
479		N-циклопропил-2-метил-4-((6-((4-метилфенокси)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 1.41 MW _{found} = 510.5 MW _{calc} = 509.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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), 7.75 (1H), 7.92 (1H), 8.21 (1H)
480		N-циклопропил-4-((6-((4-фтор-2-гидроксифенил)амино)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 529.5 MW _{calc} = 528.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
481		N-циклопропил-4-((6-((3-гидроксипиридин-4-ил)амино)-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 0.84 MW _{found} = 512.5 MW _{calc} = 511.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)

Пример 482. N-Циклопропил-2-метил-4-{6-(1-фенилэтенил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид



К перемешанному раствору 24 мг (50 мкмоль) 4-{6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 247а в 1 мл THF по каплям добавили 1.0 мл (0.5 ммоль) 0.5 М раствора бром(1-фенилэтенил)магния в THF при rt. После перемешивания всю ночь при rt, смесь нагревают при 50°C и перемешивают в течение еще 3 дней с получением после обработки и очистки 1.7 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 1.36, MW_{found} = 506.5, MW_{calc} = 505.5.

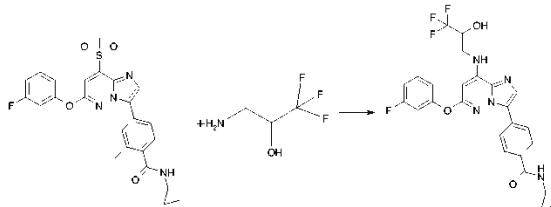
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.42-0.50 (2H), 0.59-0.66 (2H), 2.15 (3H), 2.61-2.71 (2H), 2.77 (1H), 3.60 (2H), 5.74 (1H), 5.99 (1H), 6.36 (1H), 7.16-7.20 (2H), 7.34-7.45 (3H), 7.55 (2H), 7.79-7.84 (1H), 7.86 (1H), 8.01 (1H), 8.22 (1H).

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 482, с помощью подходящих реактивов Гриньяра [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
483		N-циклопропил-4-{6-(3-фтор-4-метоксибензул)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.33 MW _{found} = 542.5 MW _{calc} = 541.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, 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)
484		N-циклопропил-4-{6-(3-фтор-4-метилбензул)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 526.5 MW _{calc} = 525.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 0.47-0.53 (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

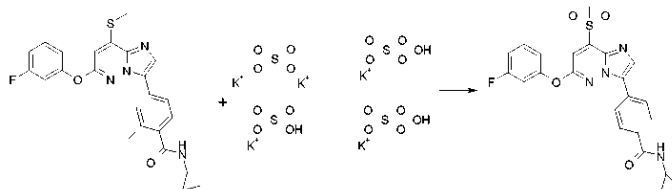
			(1H), 7.47 (1H), 7.92-7.99 (3H), 8.27 (1H)
485		4-{6-(3-бромбензил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.44 MW _{found} = 573.4 MW _{calc} = 572.4 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 0.47-0.53 (2H), 0.62-0.68 (2H), 2.33 (3H), 2.58-2.70 (2H), 2.80 (1H), 3.54 (2H), 4.03 (2H), 6.24 (1H), 7.27 (1H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.39-7.44 (1H), 7.47-7.53 (1H), 7.57-7.61 (1H), 7.95 (3H), 8.27 (1H)

Пример 486. N-Циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



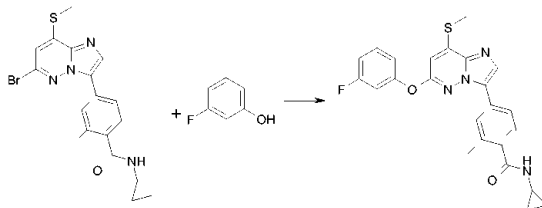
К перемешанному раствору 96 мг (200 мкмоль) N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486a в 2 мл NMP, добавили 77.5 мг (0.6 ммоль) 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола и 77.5 мг (0.6 ммоль) DIPEA, и смесь нагревают при 160°C в течение 30 мин в микроволновой печи. После обработки и очистки получили 10.5 мг (9%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 1.23, MW_{found} = 530.5, MW_{calc} = 529.5)

Промежуточный пример 486a. N-Циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



К перемешанному раствору 4.96 г (11.06 ммоль) N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486b в DMF (250 мл), добавили 20.4 г (33.18 ммоль) оксона одной порцией при гт. После реакции в течение 72 ч, далее добавляют 30 г (55 ммоль) оксона, и смесь нагревают при 70°C в течение 1 ч. В результате экстрагирования этилацетатом / водой, фильтрации органической фазы через фильтр Ватмана и выпаривания органической фазы получили неочищенный продукт (4.96 г, 93%), который использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (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).

Промежуточный пример 486b. N-Циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид

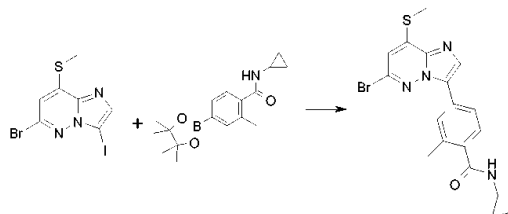


8 г (19.2 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-

метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 3-фторфенола с получением после обработки и очистки 4.96 г (46%) указанного в заголовке соединения.

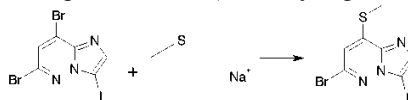
¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.44-0.50 (2H), 0.60-0.67 (2H), 2.13 (3H), 2.65 (3H), 2.76 (1H), 6.99 (1H), 7.15-7.25 (3H), 7.37 (1H), 7.49-7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.73 (1H), 8.06 (1H), 8.24 (1H).

Промежуточный пример 486с. 4-[6-Бром-8-(метилсульфанил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид



42.1 г (113.9 ммоль) 6-бром-3-йод-8-(метилсульфанил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486d, преобразовали по аналогии с примером 1а с помощью N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида с получением после обработки и очистки 17.78 г (34%) указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (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).

Промежуточный пример 486d. 6-Бром-3-йод-8-(метилсульфанил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



К перемешанному раствору 51.2 г (146.8 ммоль) 6,8-дибром-3-йодидамидазо[1,2-*b*]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с в NMP (450 мл) добавляют 12.35 г (176.2 ммоль) метантиолата натрия одной порцией при 0°C. После реакции в течение 15 мин, добавляют 700 мл воды, и выделившуюся фазу отфильтровывают и высушивают. В результате порошкофания с эфиром, фильтрации и высушивания в вакууме получают 44.3 г (65%) указанного в заголовке соединения ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.62 (4H), 7.15 (1H), 7.75 (1H).

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 486 с помощью подходящего амина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

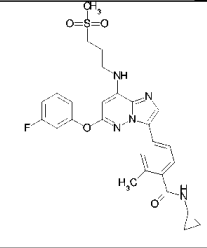
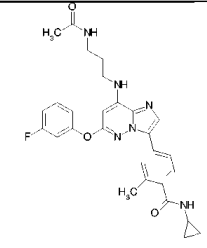
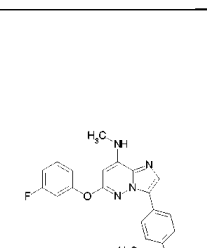
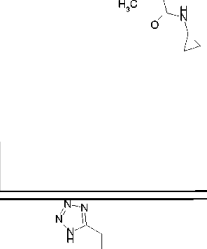
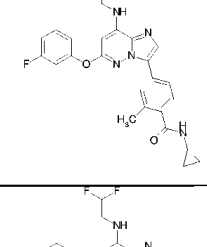
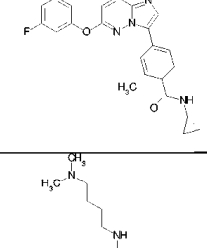
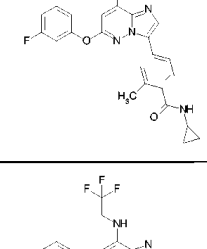
Пример	Структура	Название	Аналитические данные
549		4-{8-[(3-амино-3-оксопропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.01 MW _{found} = 489.5 MW _{calc} = 488.5

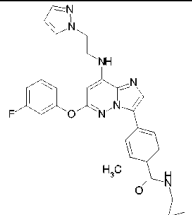
487		N-циклопропил-4-([2-(диметиламино)этил]амино)-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.88 MW _{found} = 489.6 MW _{calc} = 488.6 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 0.46 (2H), 0.63 (2H), 2.14 (3H), 2.19 (6H), 2.52 (2H), 2.76 (1H), 3.39 (2H), 6.06 (1H), 7.09-7.19 (4H), 7.24 (2H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.76 (1H), 7.90 (1H), 8.21 (1H)
488		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 512.6 MW _{calc} = 511.6 ¹ H-ЯМР (300 МГц, 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)
489		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(1H-пиразол-3-ил)метил]амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.14 MW _{found} = 498.5 MW _{calc} = 497.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)
490		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-([3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]метил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.08 MW _{found} = 518.6 MW _{calc} = 517.6
491		N-циклопропил-4-[8-[(2,3-дигидроксипропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.04 MW _{found} = 492.5 MW _{calc} = 491.5 ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆), 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)
492		N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-метоксизэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.26 MW _{found} = 476.5 MW _{calc} = 475.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)
493		N-циклопропил-4-[8-[(3-диметиламино)-3-оксопропил]амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.26 MW _{found} = 517.6 MW _{calc} = 516.6
494		N-циклопропил-4-[8-[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.45 MW _{found} = 550.6 MW _{calc} = 549.6
495		N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(оксетан-3-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 488.5 MW _{calc} = 487.5 ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆), 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)

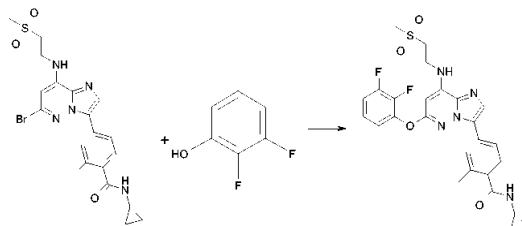
496		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[(1H-тетразол-5-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.03 MW _{found} = 500.5 MW _{calc} = 499.5
497		N-циклопропил-4-[8-[[2-(диметиламино)-2-метилпропил]амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.97 MW _{found} = 517.6 MW _{calc} = 516.6
498		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[[2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.99 MW _{found} = 559.6 MW _{calc} = 558.6
499		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[[2-(пиперидин-1-ил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.98 MW _{found} = 529.6 MW _{calc} = 528.6
500		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[[2-(морфолин-4-ил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.93 MW _{found} = 531.6 MW _{calc} = 530.6
501		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.96 MW _{found} = 544.6 MW _{calc} = 543.6
502		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-[[2-(пирролидин-1-ил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.96 MW _{found} = 515.6 MW _{calc} = 514.6

503		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({3-[метил(метилкарбамоил)амино]пропил}амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 546.6 MW _{calc} = 545.6
504		4-[8-({2-(ацетиламино)этил}амино)-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.10 MW _{found} = 503.5 MW _{calc} = 502.5
505		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({3-(пиперидин-1-ил)пропил}амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.01 MW _{found} = 543.6 MW _{calc} = 542.6
506		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({3-(морфолин-4-ил)пропил}амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.96 MW _{found} = 545.6 MW _{calc} = 544.6
507		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({3-(пирролидин-1-ил)пропил}амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.98 MW _{found} = 529.6 MW _{calc} = 528.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)

508		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({[3-(метилсульфонил)пропил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.15 MW _{found} = 538.6 MW _{calc} = 537.6
509		4-[8-({[3-(ацетиламино)пропил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 1.12 MW _{found} = 517.6 MW _{calc} = 516.6
510		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.26 MW _{found} = 432.5 MW _{calc} = 431.5 ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆), 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)
511		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.10 MW _{found} = 514.5 MW _{calc} = 513.5
512		N-циклопропил-4-[8-({(2,2-дифторэтил)амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.28 MW _{found} = 482.5 MW _{calc} = 481.5
513		N-циклопропил-4-[8-({[4-(диметиламино)бутил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 0.99 MW _{found} = 517.6 MW _{calc} = 516.6
514		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-({(2,2,2-трифторэтил)амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.06 MW _{found} = 500.5 MW _{calc} = 499.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)

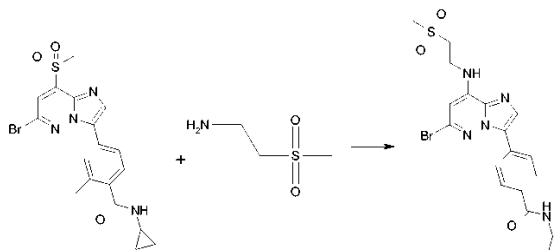
			7.15-7.27 (4H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.67 (1H), 7.74 (1H), 8.17 (1H), 8.25 (1H)
515		N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{2-((1H-пиразол-1-ил)этил)амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 512.6 MW _{calc} = 511.6

Пример 516. N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{2-((метилсульфонил)этил)амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



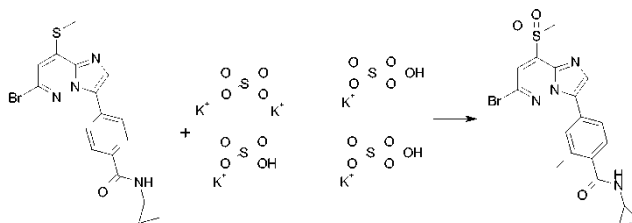
147 мг (300 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{2-((метилсульфонил)этил)амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 38 мг (21%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 1.14, MW_{found} = 542.6, MW_{calc} = 541.6

Промежуточный пример 516а. 4-(6-Бром-8-{{2-((метилсульфонил)этил)амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



К перемешанному раствору 1.12 г (2.5 ммоль) 4-[6-бром-8-(метил-сульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b в 15 мл NMP добавляют 924 мг (7.5 ммоль) 2-(метилсульфонил)этанамин и 1.94 г (15 ммоль) DIPEA, и смесь нагревают при 160°C в течение 4 ч в нагревательном устройстве. После обработки и без дальнейшей очистки получили 1.18 г (96%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.95, MW_{found} = 493.4, MW_{calc} = 492.4

Промежуточный пример 516b. 4-[6-Бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид



12 г (28.8 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 486а с получением после обработки и очистки 8.61 г (59%) указанного в заголовке соединения.

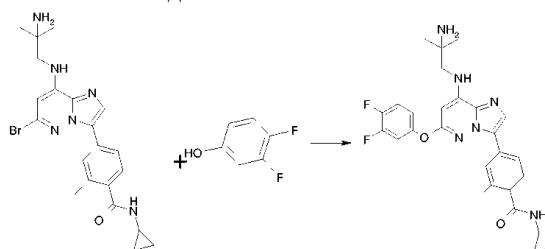
UPLC-MS: RT = 0.98, MW_{found} = 450.4, MW_{calc} = 449.4

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 516 с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие

как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
517		N-циклопропил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 538.6 MW _{calc} = 537.6
518		N-циклопропил-4-[6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.33 MW _{found} = 554.6 MW _{calc} = 553.6 ¹ H-ЯМР (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)
519		N-циклопропил-4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.12 MW _{found} = 554.6 MW _{calc} = 553.6 ¹ H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d ₆), 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)

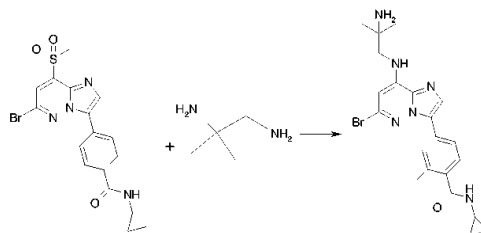
Пример 520. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-6-(3,4-дифторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



78 мг (171 мкмоль) 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 520а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 8 мг (8%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.97 MW_{found} = 507.5 MW_{calc} = 506.5

Промежуточный пример 520а. 4-{8-[(2-Амино-2-метилпроп)амино]-6-бромимидазо[1,2-б]пирида-

зин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



449 мг (1 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 516a с помощью 2-метилпропан-1,2-диамина с получением после обработки и очистки 395 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

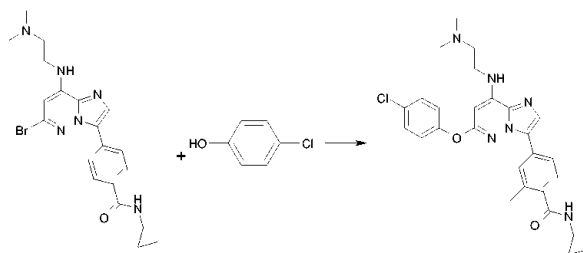
UPLC-MS: RT = 0.75, MW_{found} = 458.4, MW_{calc} = 457.4.

¹H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.46-0.53 (2H), 0.62-0.69 (2H), 1.07 (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).

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 520, с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
521		4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(4-хлорфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 0.97 MW _{found} = 506.0 MW _{calc} = 505.0 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
522		4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид	RT = 0.76 MW _{found} = 472.6 MW _{calc} = 471.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [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)

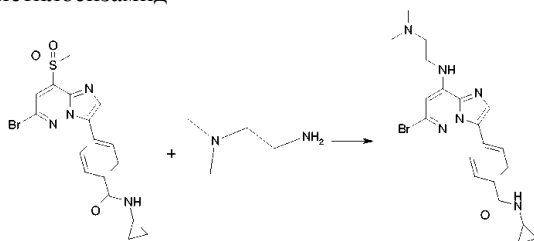
Пример 523. 4-[6-(4-Хлорфенокси)-8-{[2-(диметиламино)этил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид



68 мг (150 мкмоль) 4-(6-бром-8-{[2-(диметиламино)этил]амино}имидазо[1,2-б]-пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 523 а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 4-хлорфенола с получением после обработки и очистки 20 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.97, MW_{found} = 506.0, MW_{calc} = 505.0. ¹H-ЯМР (300 МГц, 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).

Промежуточный пример 523а. 4-(6-Бром-8-{[2-(диметиламино)этил]амино}имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



449 мг (1 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 516a с помощью N,N-диметиэтан-1,2-диамина с получением после обработки и очистки 367 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

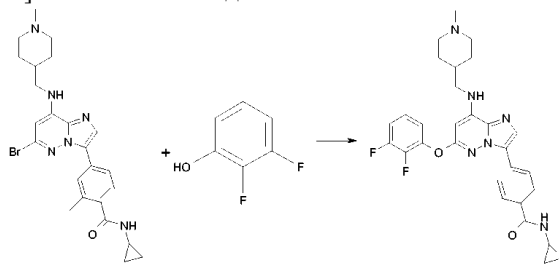
UPLC-MS: RT = 0.70, MW_{found} = 458.4, MW_{calc} = 457.4.

¹H-ЯМР (300 МГц, 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).

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 523 с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
524		N-циклопропил-4-[8-([2-(диметиламино)этил]амино)-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.74 MW _{found} = 472.6 MW _{calc} = 471.6 ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆), 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-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-([2-(диметиламино)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.95 MW _{found} = 507.5 MW _{calc} = 506.5

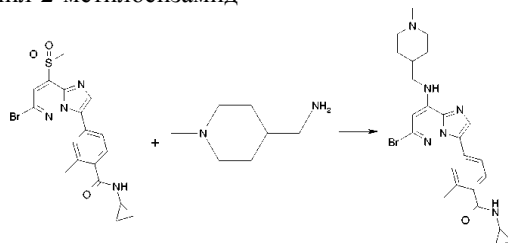
Пример 526. N-Циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



90 мг (181 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]-пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 526а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 16 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.97, MW_{found} = 547.6, MW_{calc} = 546.6. ¹H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆), 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).

Промежуточный пример 526а. 4-(6-Бром-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



449 мг (1 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 516а с помощью 1-(1-метилпиперидин-4-ил)метанамина с получением после обработки и очистки 460 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

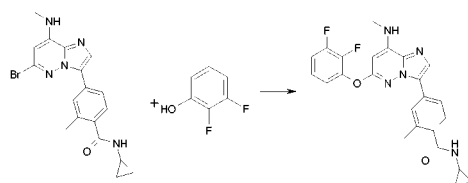
UPLC-MS: RT = 0.76, MW_{found} = 498.5, MW_{calc} = 497.5.

¹H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆), 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).

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 526 с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
527		N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид	RT = 0.77 MW _{found} = 512.6 MW _{calc} = 511.6 ¹ H-ЯМР (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)

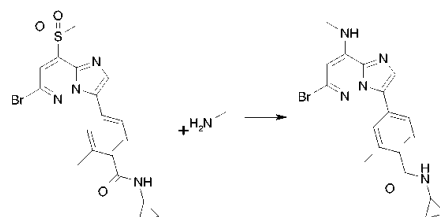
Пример 528. N-Циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



80 мг (200 мкмоль) 4-[6-бром-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 528а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 18 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 1.27, MW_{found} = 450.5, MW_{calc} = 449.

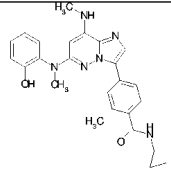
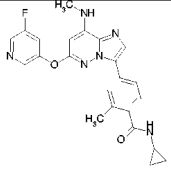
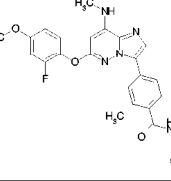
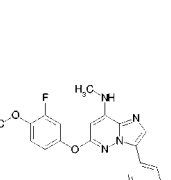
Промежуточный пример 528а. 4-[6-Бром-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид



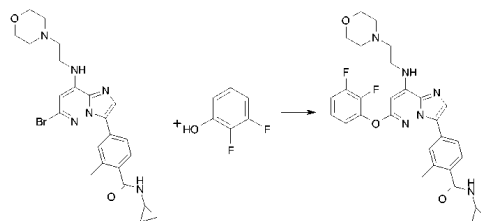
1123 мг (2.5 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 516а с помощью метанамина с получением после обработки и очистки 1000 мг (100%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 1.08, MW_{found} = 401.3, MW_{calc} = 400.3.

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 528 с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное]:

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
529		N-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.27 MW _{found} = 450.5 MW _{calc} = 449.5
530		N-циклопропил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.31 MW _{found} = 446.5 MW _{calc} = 445.5
531		N-циклопропил-2-метил-4-[8-(метиламино)-6-[2-(метиламино)фенокси]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид	RT = 0.97 MW _{found} = 443.5 MW _{calc} = 442.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, 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)

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
532		N-циклопропил-4-[6-((2-гидроксифенил)(метил)амино)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.21 MW _{found} = 443.5 MW _{calc} = 442.5
533		N-циклопропил-4-[6-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.06 MW _{found} = 433.5 MW _{calc} = 432.5
534		N-циклопропил-4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.24 MW _{found} = 462.5 MW _{calc} = 461.5
535		N-циклопропил-4-[6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 1.23 MW _{found} = 462.5 MW _{calc} = 461.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)

Пример 536. N-Циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид

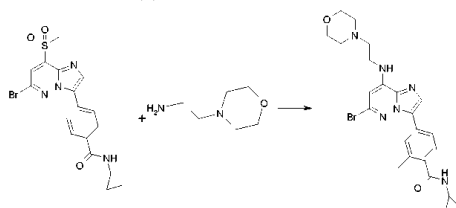


100 мг (200 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 536а, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола с получением после обработки и очистки 25 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.93, MW_{found} = 549.6, MW_{calc} = 548.6.

¹H-ЯМР (400 МГц, 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).

Промежуточный пример 536а. 4-(6-Бром-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид



1123 мг (2.5 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 516a с помощью 2-(морфолин-4-ил)этанамина с получением после обработки и очистки 1360 мг (108%) указанного в заголовке соединения.

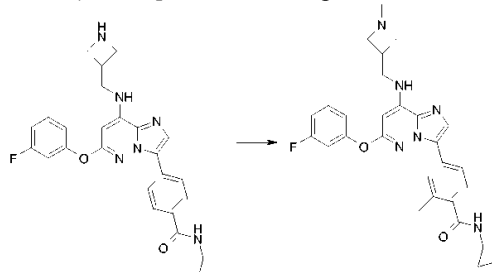
UPLC-MS: RT = 0.74, MW_{found} = 500.4, MW_{calc} = 499.4.

Следующие примеры соединений были приготовлены по аналогии с процедурой, описанной для примера 536 с помощью подходящего структурного элемента фенола или анилина [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
537		<i>N</i> -циклопропил-4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)-имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.95 MW _{found} = 545.6 MW _{calc} = 544.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 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		<i>N</i> -циклопропил-2-метил-4-{6-[2-(метиламино)фенокси]-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 0.85 MW _{found} = 542.6 MW _{calc} = 541.6
539		<i>N</i> -циклопропил-4-{6-[(2-гидроксифенил)(метил)амино]-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 0.81 MW _{found} = 542.6 MW _{calc} = 541.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, CDCl ₃), 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)
540		N-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-({[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 0.94 MW _{found} = 549.6 MW _{calc} = 548.6
541		N-циклопропил-4-[6-(5-фторпиридин-3-ил)окси]-8-({[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид	RT = 1.06 MW _{found} = 532.6 MW _{calc} = 531.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)

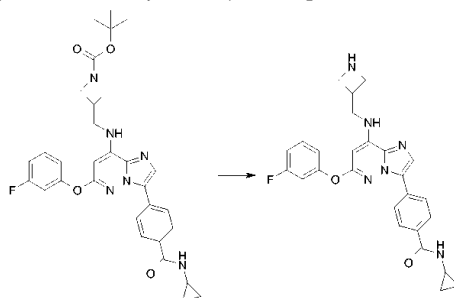
Пример 542. трет-Бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)-имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)метил]азетидин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 10 мг (21 мкмоль) 4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 542a в 1 мл DCE добавляют 1.2 мг (42 мкмоль) формальдегида, 44 мг (204 мкмоль) триацетоксиборгидрида натрия и 24 мкл (411 мкмоль) HOAc при rt. После 72 ч смесь обрабатывают и очищают с получением 2 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.93, MW_{found} = 501.6, MW_{calc} = 500.6. ¹H-ЯМР (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).

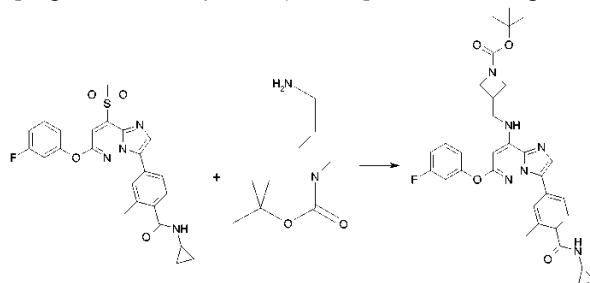
Промежуточный пример 542a. трет-Бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)-имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)метил]азетидин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 43 мг (74 мкмоль) трет-бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 542b в 3 мл DCM добавляют 1 мл TFA и две капли воды при гт. Через 1ч смесь обрабатывают с получением 34 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.82, MW_{found} = 487.5, MW_{calc} = 486.5.

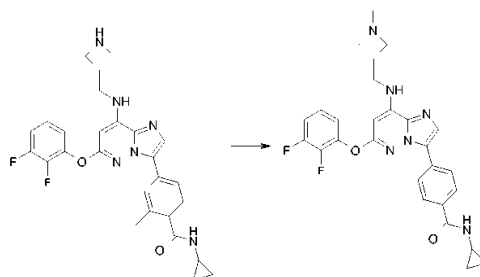
Промежуточный пример 542b. трет-Бутил-3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилат



192 мг (400 мкмоль) N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метил-сульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486а, преобразовали по аналогии с примером 486 с помощью трет-бутил 3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилата с получением после обработки и очистки 43 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

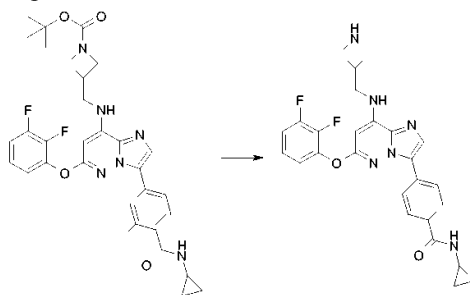
UPLC-MS: RT = 1.36, MW_{found} = 587.7, MW_{calc} = 586.7.

Пример 543. N-Циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид



10 мг (21 мкмоль) 4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-(2,3-дифторфенокси)-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 543 а, преобразовали по аналогии с примером 542 с получением после обработки и очистки 0.8 мг (6%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.94, MW_{found} = 519.6, MW_{calc} = 518.6.

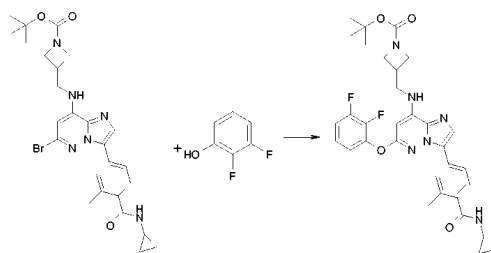
Промежуточный пример 543а. 4-{8-[(Азетидин-3-илметил)амино]-6-(2,3-дифторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



120 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(2,3-дифторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 543b, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 542а с получением после обработки и очистки 13 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.92, MW_{found} = 505.5, MW_{calc} = 504.5. ¹H-ЯМР (400 МГц, 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).

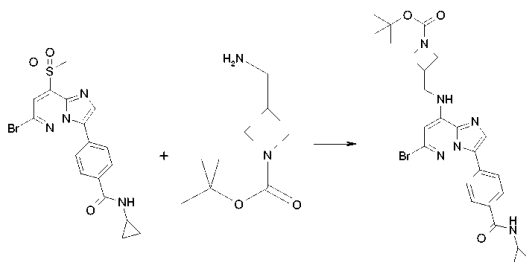
Промежуточный пример 543b. трет-Бутил-3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(2,3-дифторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилат



195 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[(6-бром-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 543с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола, и продукт использовали без обработки на последующем этапе.

UPLC-MS: RT = 0.137, MW_{found} = 605.7, MW_{calc} = 605.7.

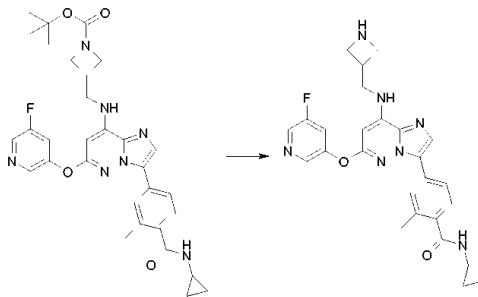
Промежуточный пример 543с. трет-Бутил 3-[(6-бром-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилат



1348 мг (3 ммоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-*N*-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516а, преобразовали по аналогии с примером 516 с получением после обработки и очистки 1.67 г (100%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 1.28, MW_{found} = 556.5, MW_{calc} = 555.5

Пример 544. 4-{8-[(Азетидин-3-илметил)амино]-6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-*N*-циклопропил-2-метилбензамид

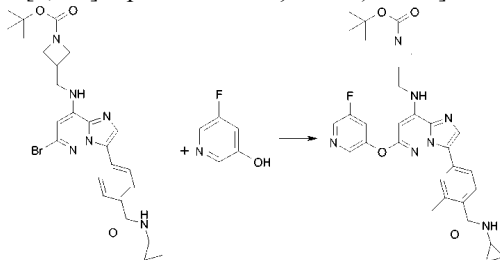


5 мг (8 мкмоль) трет-бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 544а, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 542а с получением после обработки и очистки 3.7 мг (99%) указанного в заголовке соединения.

RT = 0.80, MW_{found} = 488.5, MW_{calc} = 487.5.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), 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).

Промежуточный пример 544а. трет-Бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилат

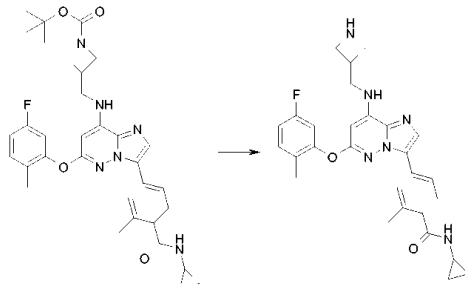


111 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[(6-бром-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежу-

жуточным примером 543с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 5-фторпиридин-3-ола с получением после обработки и очистки 5 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

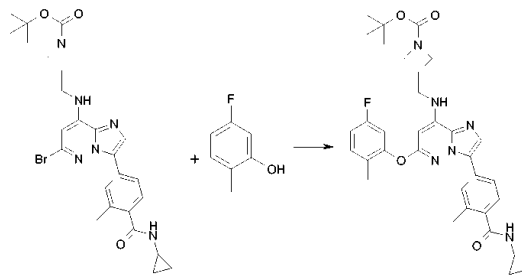
UPLC-MS: RT = 1.25, MW_{found} = 588.7, MW_{calc} = 587.7.

Пример 545. 4-{8-[(Азетидин-3-илметил)амино]-6-(5-фтор-2-метилфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



120 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(5-фтор-2-метилфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]амино)метил]-азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 545а, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 542а с получением после обработки и очистки 13 мг (13%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.94 MW_{found} = 501.6 MW_{calc} = 500.6

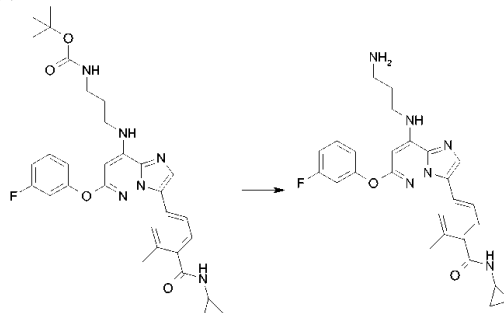
Промежуточный пример 545а. трет-Бутил 3-[(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(5-фтор-2-метилфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]амино)метил]-азетидин-1-карбоксилат



111 мг (200 мкмоль) трет-бутил 3-[(6-бром-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]амино)метил]азетидин-1-карбоксилата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 543с, преобразовали по аналогии с примером 51 с помощью 2,3-дифторфенола, и продукт использовали без обработки на последующем этапе.

UPLC-MS: RT = 0.143, MW_{found} = 601.7, MW_{calc} = 600.7.

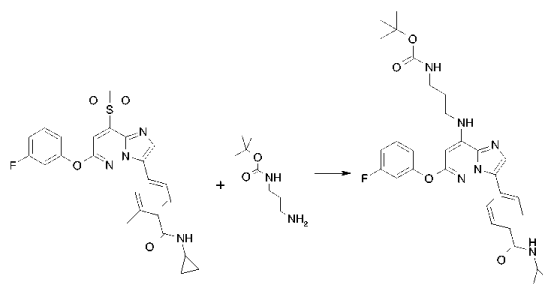
Пример 546. 4-{8-[(3-Аминопропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид



23 мг (40 мкмоль) трет-бутил [3-({3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]амино)пропил]-карбамата, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 546а, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 542а с получением после обработки и очистки 7 мг (36%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.94, MW_{found} = 475.5, MW_{calc} = 474.5.

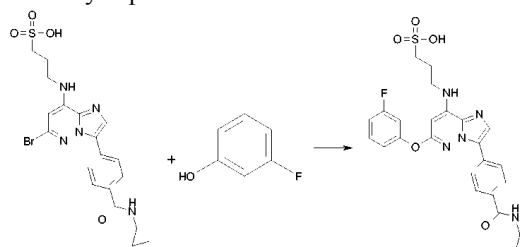
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.43-0.51 (2H), 0.59-0.68 (2H), 1.81-1.97 (2H), 2.14 (3H), 2.76 (1H), 2.87 (2H), 3.41 (2H), 6.14 (1H), 7.08-7.19 (4H), 7.19-7.28 (1H), 7.49 (1H), 7.60-7.73 (3H), 7.73-7.82 (2H), 7.93 (1H), 8.21 (1H).

Промежуточный пример 546а. N-Циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



67 мг (140 мкмоль) N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метилсульфонил)-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 486а, преобразовали по аналогии с примером 486 с получением после обработки и очистки 23 мг (29%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 1.38, MW_{found} = 575.7, MW_{calc} = 574.7.

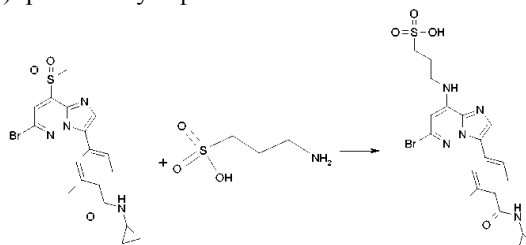
Пример 547. 3-(3-[4-(Циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)пропан-1-сульфоновая кислота



101 мг (200 мкмоль) 3-(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)пропан-1-сульфоновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 547а, преобразовали по аналогии с примером 51 с получением после обработки и очистки 12 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

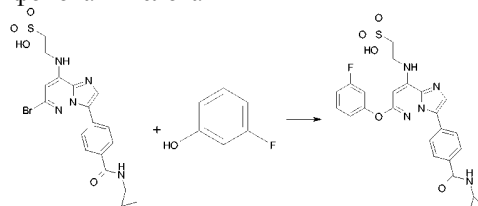
UPLC-MS: RT = 0.98, MW_{found} = 540.6, MW_{calc} = 539.6. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.40-0.54 (2H), 0.58-0.70 (2H), 1.81-1.99 (2H), 2.14 (3H), 2.49-2.62 (2H), 2.77 (1H), 3.46 (2H), 6.29 (1H), 7.11-7.21 (3H), 7.27 (1H), 7.42-7.55 (1H), 7.64 (2H), 7.74 (2H), 8.11 (1H), 8.22 (1H).

Промежуточный пример 547а. 3-(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)пропан-1-сульфоновая кислота



К перемешанному раствору 41 мг (300 мкмоль) 3-аминопропан-1-сульфоновой кислоты в 2 мл DMSO добавляют 24 мг (600 мкмоль) гидроксида натрия при комнатной температуре. Через 30 мин, добавляют 90 мг (200 мкмоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b с получением после перемешивания в течение 2 ч, неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали после выпаривания растворителя без дальнейшей обработки. UPLC-MS: RT = 0.82, MW_{found} = 509.4, MW_{calc} = 508.4.

Пример 548. 2-(3-[4-(Циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)этансульфоновая кислота

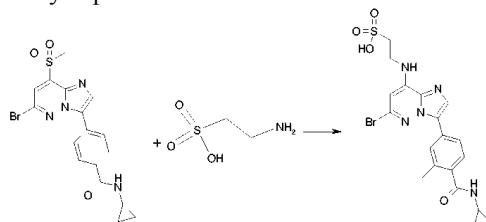


99 мг (200 мкмоль) 2-(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил}амино)этансульфоновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 548а, преобразовали по аналогии с примером 51 с получением после обработки и очистки 9 мг (7%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.97, MW_{found} = 526.6, MW_{calc} = 525.6. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.44-

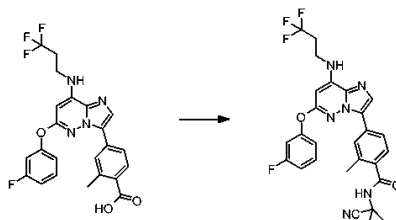
0.54 (2H), 0.59-0.70 (2H), 2.14 (3H), 2.71-2.84 (3H), 3.59 (2H), 6.22 (1H), 7.09-7.21 (4H), 7.27 (1H), 7.49 (1H), 7.61-7.67 (1H), 7.73 (2H), 8.12 (1H), 8.23 (1H).

Промежуточный пример 548а. 2-(6-Бром-3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)амино)этансульфоновая кислота



89 мг (200 мкмоль) 4-[6-бром-8-(метилсульфонил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 516b, преобразовали по аналогии с примером 547а с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на последующем этапе без дальнейшей очистки. UPLC-MS: RT = 0.84, MW_{found} = 495.4, MW_{calc} = 494.4.

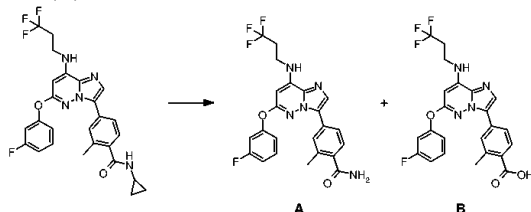
Пример 549. N-(1-Цианоциклопропил)-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензоамид



10.5 мг (22 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 459а, преобразовали по аналогии с примером 459 с помощью 1-цианоциклопропанаминийхлорида с получением после обработки и очистки 4.5 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

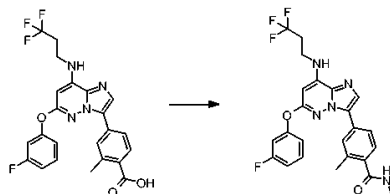
Пример 550. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид (А) и 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойная кислота (В)



Смесь, содержащую 50 мг (97 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида и 0.5 мл бромистоводородной кислоты нагревали при 120°C в течение 10 мин при микроволновом излучении. Добавили воду, выделившуюся фазу отфильтровали и очистили с помощью хроматографии с получением 30.0 мг (62%) указанного в заголовке соединения А и 4.1 мг (9%) указанного в заголовке соединения В.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) А: 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-ЯМР (DMSO-d₆) В: 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.

Пример 551. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид

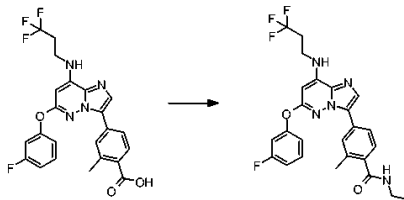


Смесь, содержащую 30 мг (63 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, 2.94 мг метанамина, 36.1 мг N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-б]пиридин-3-

илокси)метиле]N-метилметанаминий гексафторфосфата, 11.6 мг N,N-диметилпиридин-4-амин и 1.5 мл N,N-диметилформамида перемешивали при 23°C всю ночь. Растворитель удалили, и осадок очистили с помощью хроматографии с получением 30.0 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

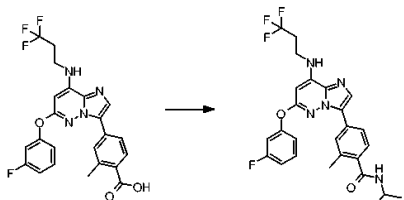
Пример 552. N-Этил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



30 мг (63 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали по аналогии с примером 2 с помощью этанамина с получением после обработки и очистки 29.7 мг (89%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

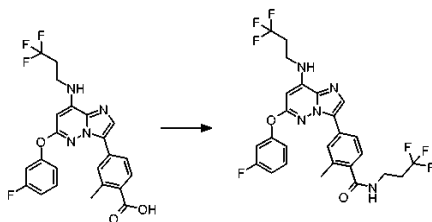
Пример 553. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-изопропил-2-метилбензамид



30 мг (63 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали по аналогии с примером 2 с помощью пропан-2-амин с получением после обработки и очистки 13.4 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

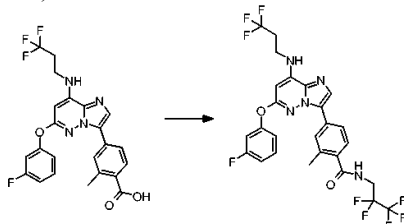
Пример 554. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метил-N-(3,3,3-трифторпропил)бензамид



11.8 мг (25 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]-имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали по аналогии с примером 2 с помощью 3,3,3-трифторпропан-1-амин с получением после обработки и очистки 12.0 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

Пример 555. 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)бензамид

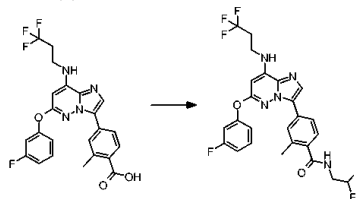


11.8 мг (25 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо-[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали

по аналогии с примером 552 с помощью 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амина с получением после обработки и очистки 12.5 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

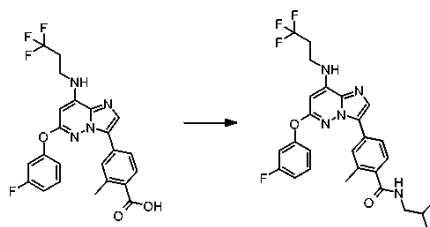
Пример 556. N-(2,2-Дифторэтил)-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино] имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



11.8 мг (25 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали по аналогии с примером 551 с помощью 2,2-дифторэтанамина с получением после обработки и очистки 13.4 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

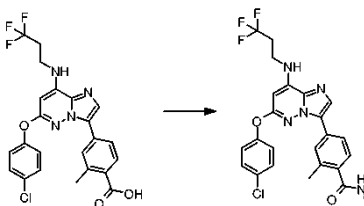
Пример 557. 4-{6-(3-Фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-изобутил-2-метилбензамид



11.8 мг (25 мкмоль) 4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с примером 550, преобразовали по аналогии с примером 551 с помощью 2-метилпропан-1-амина с получением после обработки и очистки 12.8 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 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.

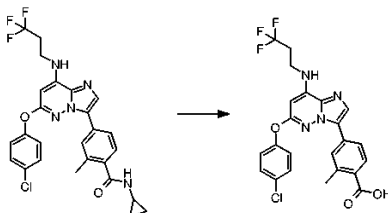
Пример 558. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид



25 мг (51 мкмоль) 4-{6-(4-хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 558а, преобразовали по аналогии с примером 551 с получением после обработки и очистки 11.1 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 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.

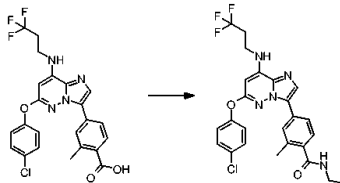
Промежуточный пример 558а. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойная кислота



Смесь, содержащую 300 мг (566 мкмоль) 4-{6-(4-хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид и 13.4 мл бромистоводородной кислоты, нагревали при 120°C в течение 2.5 дней. Добавили воду, выделившуюся фазу отфильтровали с полу-

чением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

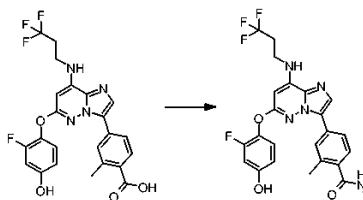
Пример 559. 4-{6-(4-Хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид



25 мг (51 мкмоль) 4-{6-(4-хлорфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]-имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 558а, преобразовали по аналогии с примером 2 с помощью этанамина с получением после обработки и очистки 10.4 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

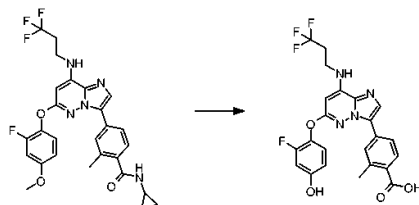
Пример 560. 4-{6-(2-фтор-4-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид



12.8 мг (26 мкмоль) 4-{6-(2-фтор-4-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)-амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 560а, преобразовали по аналогии с примером 551 с получением после обработки и очистки 5.6 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

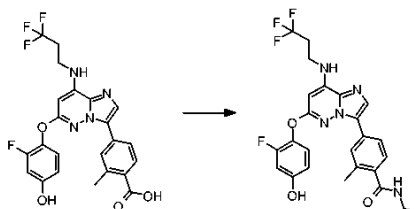
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ= 2.15 (3H), 2.61-2.79 (2H), 2.70 (3H), 3.60 (2H), 6.13 (1H), 6.64 (1H), 6.73 (1H), 7.13-7.25 (2H), 7.58-7.70 (2H), 7.75 (1H), 7.93 (1H), 8.09 (1H), 9.87 (1H) ppm.

Пример 560а. 4-{6-(2-Фтор-4-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б] пиридазин-3-ил}-2-метилбензойная кислота



75 мг (138 мкмоль) N-циклопропил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамида, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 558а с получением после обработки 76.6 мг указанного в заголовке соединения с чистотой 85%, которое использовали без дальнейшей очистки.

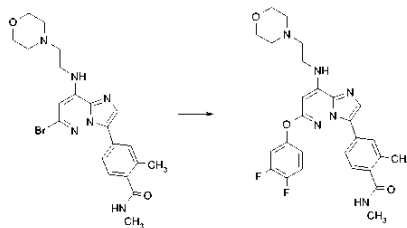
Пример 561. N-Этил-4-{6-(2-фтор-4-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино] имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид



12.8 мг (26 мкмоль) 4-{6-(2-фтор-4-гидроксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензойной кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 560а, преобразовали по аналогии с примером 551 с помощью этанамина с получением после обработки и очистки 9.6 мг (713%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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.

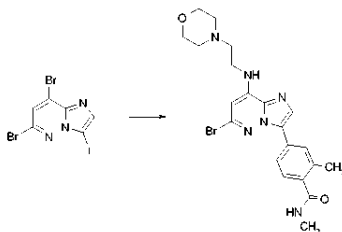
Пример 562. 4-[6-(3,4-Дифторфенокси)-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N,2-диметилбензамид



К перемешанному раствору 48 мг (1200 мкмоль) гидроксида натрия в 1.2 мл DMSO добавили 156 мг (1200 мкмоль) 3,4-дифторфенола одной порцией при rt. Через 1 ч, добавили 95 мг (200 мкмоль) 4-(6-бром-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,2-диметилбензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 562a в 1 мл DMSO, и смесь нагревали в течение 8 ч при 140°C в микроволновой печи. После обработки и очистки получили 7.42 мг (7%) указанного в заголовке соединения. UPLC-MS: RT = 0.82, MW_{found} = 523.5, MW_{calc} = 522.5.

¹H-ЯМР (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).

Промежуточный пример 562a. 4-(6-Бром-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,2-диметилбензамид

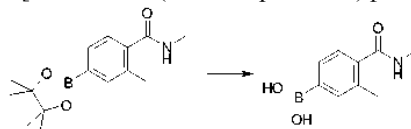


К перемешанному раствору 2.01 г (5 ммоль) 6,8-дибром-3-йодимидазо[1,2-б]пиридазина, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 96с в NMP (15 мл) добавили 1.94 г (15 ммоль) DIPEA и 1.30 г (10 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)этанамин одной порцией при rt. После нагревания в течение 2 ч при 70°C, добавили 100 мл DCM, и смесь промыли водой (3×100 мл). Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и высушили с получением буроватого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки на последующем этапе. К перемешанному раствору оставшегося твердого вещества в 20 мл THF добавили 1.16 г (6 ммоль) [3-метил-4-(метилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты, приготовленной в соответствии с промежуточным примером 562b, 15 мл водного раствора карбоната калия (15 ммоль, 1M), 816 мг Pd(dppf)Cl₂ (1 ммоль), и смесь нагревали в течение 41 ч при 70°C, с получением после обработки и очистки 2.35 г (99%) указанного в заголовке соединения.

UPLC-MS: RT = 0.71, MW_{found} = 474.4, MW_{calc} = 473.4.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), [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).

Промежуточный пример 562b. [3-Метил-4-(метилкарбамоил)фенил]бороновая кислота



К перемешанному раствору 20.22 г (67 ммоль) N-циклопропил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида в ацетоне (300 мл) добавили 43.08 г (201 ммоль) периодата натрия, 134 мл ацетата аммония (134 ммоль, 1M в воде), и смесь перемешивали в течение 3 ч при rt и 2 ч при 40°C. Добавили 4 N HCl (32 мл), и органическую фазу удалили в вакууме. Смесь экстрагировали с помощью этилацетат, и органическую фазу промыли водой, высушили и удалили в вакууме с получением 14.59 г (94.2 %) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (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).

Следующие примеры соединений приготовили по аналогии с процедурой, описанной выше для примера 562, с помощью подходящего промежуточного примера и подходящего фенола [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

Прим ер	Структура	Название	Аналитические данные
563		N,2-диметил-4-[6-(2-метилфенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид	RT = 0.82 MW _{found} = 501.6 MW _{calc} = 500.6
564		4-[6-(4-метоксифенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N,2-диметилбензамид	RT = 0.78 MW _{found} = 517.6 MW _{calc} = 516.6
565		4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N,2-диметилбензамид	RT = 0.80 MW _{found} = 535.6 MW _{calc} = 534.6
566		4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N,2-диметилбензамид	RT = 0.84 MW _{found} = 519.6 MW _{calc} = 518.6
567		4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-N,2-диметилбензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 508.5 MW _{calc} = 507.5
568		N,2-диметил-4-[6-(2-метилфенокси)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 486.6 MW _{calc} = 485.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.14-1.32 (2H), 1.63 (2H), 1.86-2.03 (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)

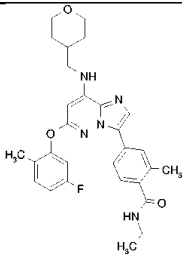
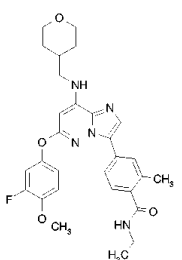
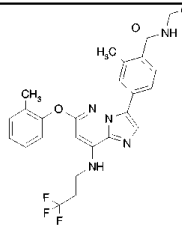
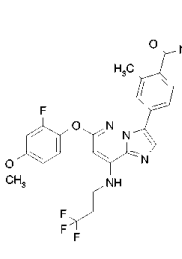
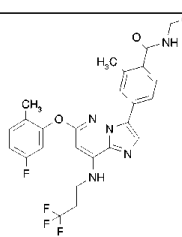
569		4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.20 MW _{found} = 490.5 MW _{calc} = 489.5
570		4-{6-(4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.16 MW _{found} = 502.6 MW _{calc} = 501.6
571		4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.19 MW _{found} = 520.6 MW _{calc} = 519.6
572		4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.24 MW _{found} = 504.6 MW _{calc} = 503.6
573		4-{6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 520.6 MW _{calc} = 519.6
574		4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.29 MW _{found} = 506.4 MW _{calc} = 505.4
575		4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.29 MW _{found} = 488.5 MW _{calc} = 487.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)

576		4-((6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.26 MW _{found} = 518.5 MW _{calc} = 517.5
577		4-((6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.32 MW _{found} = 502.5 MW _{calc} = 501.5
578		4-((6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 518.5 MW _{calc} = 517.5
579		4-((8-((2,2-дифторэтил)амино)-6-(3,4-дифторфенокси)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 474.4 MW _{calc} = 473.4
580		4-((8-((2,2-дифторэтил)амино)-6-(2-фтор-4-метоксифенокси)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.16 MW _{found} = 486.5 MW _{calc} = 485.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
581		4-((6-(2,3-дифторфенокси)-8-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.17 MW _{found} = 468.5 MW _{calc} = 467.5
582		4-((6-(3,4-дифторфенокси)-8-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.18 MW _{found} = 468.5 MW _{calc} = 467.5 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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

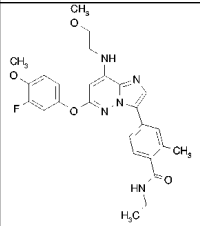
			(1H), 7.45 (1H), 7.50-7.60 (2H), 7.66 (1H), 7.75 (1H), 7.92 (1H), 8.09 (1H)
583		4-{8-[(2-метоксизтил)амино]-6-(2-метилфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.18 MW _{found} = 446.5 MW _{calc} = 445.5
584		4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(2-метоксизтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.15 MW _{found} = 480.5 MW _{calc} = 479.5
585		4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(2-метоксизтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.20 MW _{found} = 464.5 MW _{calc} = 463.5
586		4-{6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(2-метоксизтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.13 MW _{found} = 480.5 MW _{calc} = 479.5
587		4-{8-[(2-метоксизтил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N,2-диметилбензамид	RT = 1.14 MW _{found} = 432.5 MW _{calc} = 431.5 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), 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)
588		4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(2-(морфолин-4-ил)этил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид	RT = 0.88 MW _{found} = 537.6 MW _{calc} = 536.6

589		N-этил-2-метил-4-[6-(2-метилфенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензамид	RT = 0.88 MW _{found} = 515.6 MW _{calc} = 514.6
590		N-этил-4-[6-(4-метоксифенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.83 MW _{found} = 531.6 MW _{calc} = 530.6
591		N-этил-4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.86 MW _{found} = 549.6 MW _{calc} = 548.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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 (1H), 7.17 (1H), 7.25-7.32 (1H), 7.62 (1H), 7.72 (1H), 7.92 (1H), 8.16 (1H)
592		N-этил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид	RT = 0.89 MW _{found} = 533.6 MW _{calc} = 532.6
593		N-этил-2-метил-4-(8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)-6-феноксимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)бензамид	RT = 0.89 MW _{found} = 501.6 MW _{calc} = 500.6 ¹ H-ЯМР (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)

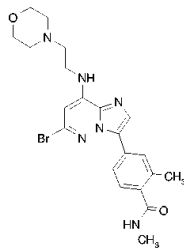
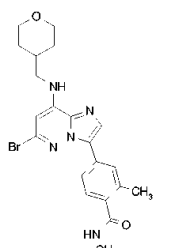
594		4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.28 MW _{found} = 522.6 MW _{calc} = 521.6 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.07 (3H), 1.14-1.32 (2H), 1.62 (2H), 1.86-2.01 (1H), 2.16 (3H), 3.14-3.25 (6H), 3.83 (2H), 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)
595		N-этил-2-метил-4-{6-фенокси-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.26 MW _{found} = 486.6 MW _{calc} = 485.6 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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 (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)
596		N-этил-2-метил-4-{6-(2-метилфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.29 MW _{found} = 500.6 MW _{calc} = 499.6
597		N-этил-4-{6-(4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 516.6 MW _{calc} = 515.6
598		N-этил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.24 MW _{found} = 534.6 MW _{calc} = 533.6

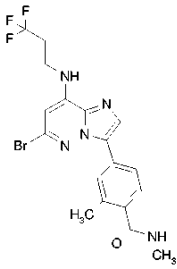
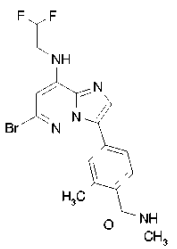
599		N-этил-4-({6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.31 MW _{found} = 518.6 MW _{calc} = 517.6
600		N-этил-4-({6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 534.6 MW _{calc} = 533.6 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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)
601		N-этил-2-метил-4-({6-(2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид	RT = 1.36 MW _{found} = 498.5 MW _{calc} = 497.5
602		N-этил-4-({6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.31 MW _{found} = 532.5 MW _{calc} = 531.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
603		N-этил-4-({6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.37 MW _{found} = 516.5 MW _{calc} = 515.5

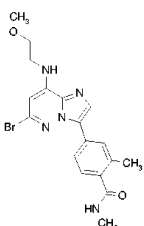
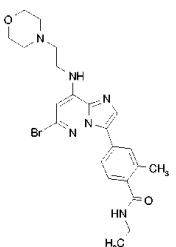
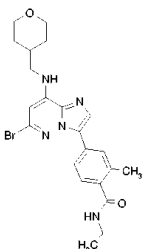
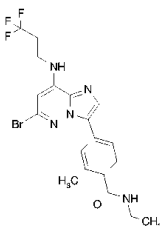
604		N-этил-4-{6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.32 MW _{found} = 532.5 MW _{calc} = 531.5 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.07 (3H), 2.13 (3H), 2.61-2.74 (2H), 3.20 (2H), 3.59 (2H), 3.84 (3H), 6.09 (1H), 7.04-7.09 (1H), 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)
605		4-{8-[(2,2-дифторэтил)амино]-6-(2-фтор-4-метоксифенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.22 MW _{found} = 500.5 MW _{calc} = 499.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
606		4-{8-[(2,2-дифторэтил)амино]-6-(5-фтор-2-метилфенокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.28 MW _{found} = 484.5 MW _{calc} = 483.5
607		4-{6-(3,4-дифторфенокси)-8-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.24 MW _{found} = 482.5 MW _{calc} = 481.5
608		N-этил-4-{6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.21 MW _{found} = 494.5 MW _{calc} = 493.5
609		N-этил-4-{6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.27 MW _{found} = 478.5 MW _{calc} = 477.5 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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 (1H), 8.14 (1H)
610		N-этил-4-{{6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(2-метоксизтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид	RT = 1.19 MW _{found} = 494.5 MW _{calc} = 493.5

Следующие промежуточные примеры приготовили по аналогии с процедурой, описанной выше для примера 562a, с помощью подходящего амина и подходящей бороновой кислоты [LC-MS данные, такие как время удерживания (RT в мин) или наблюдаемый массовый пик собирали с помощью LC-MS Метода А, если не указано иное].

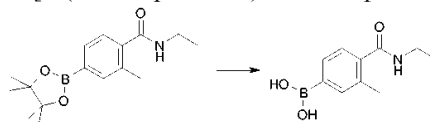
Промежуточный пример	Структура	Название	Аналитические данные
562a		4-(6-бром-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 0.71 MW _{found} = 474.4 MW _{calc} = 473.4 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 2.37 (3H), 2.42 (4H), 2.54 (2H), 2.73 (3H), 3.26 (2H), 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)
567a		4-(6-бром-8-{{(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.09 MW _{found} = 459.4 MW _{calc} = 458.4 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
574a		4-(6-бром-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.18 MW _{found} = 457.3 MW _{calc} = 456.3 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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)
579a		4-(6-бром-8-[(2,2-дифторэтил)амино]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,N-диметилбензамид	RT = 1.03 MW _{found} = 425.3 MW _{calc} = 424.3 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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)
581a		4-(6-бром-8-((2-метоксипропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N,2-диметилбензамид	RT = 1.02 MW _{found} = 419.3 MW _{calc} = 418.3 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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)
588a		4-(6-бром-8-([2-(морфолин-4-ил)этил]амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-этил-2-метилбензамид	RT = 0.75 MW _{found} = 488.4 MW _{calc} = 487.4 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), 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)
594a		4-(6-бром-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.117 MW _{found} = 473.4 MW _{calc} = 472.4 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), 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), 7.88-7.98 (3H), 8.22 (1H)
601a		4-(6-бром-8-((3,3,3-трифторпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-этил-2-метилбензамид	RT = 1.25 MW _{found} = 471.3 MW _{calc} = 470.3 ¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.09 (3H), 2.37 (3H), 2.66 (2H), 3.18-3.26 (2H), 3.59

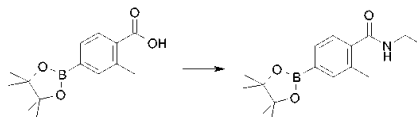
			(2H), 6.46 (1H), 7.40 (1H), 7.85 (1H), 7.89-7.96 (2H), 7.96 (1H), 8.23 (1H)
605a		4-{6-бром-8-[(2,2- дифторэтил)амино]имидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил}-N-этил-2- метилбензамид	RT = 1.10 MW _{found} = 439.3 MW _{calc} = 438.3 ¹ H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.09 (3H), 2.37 (3H), 3.18-3.26 (3H), 3.86 (2H), 6.61 (1H), 7.40 (1H), 7.86 (1H), 7.89- 7.95 (1H), 7.99 (2H), 8.23 (1H)
607a		4-{6-бром-8-[(2- метоксизтил)амино]имидазо[1, 2-b]пиридазин-3-ил}-N-этил-2- метилбензамид	RT = 1.09 MW _{found} = 433.3 MW _{calc} = 432.3 ¹ H-ЯМР (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)

Промежуточный пример 582b. [4-(Этилкарбамоил)-3-метилфенил]бороновая кислота



17.72 г (61.27 ммоль) N-этил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида, приготовленного в соответствии с промежуточным примером 582с, преобразованного по аналогии с промежуточным примером 562b с получением после обработки и очистки 8.75 г (70%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточный пример 582с. N-Этил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



К перемешанному раствору 15 г (57 ммоль) 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты в NMP (20 мл) добавили 85.84 мл (171.68 ммоль) этиламина и 72.8 мл 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (114.45 ммоль, 2М в THF), и смесь перемешивали в течение 2 ч при rt с получением после обработки и очистки 16.00 г (96.7 %) указанного в заголовке соединения.

Фармацевтические композиции из соединений по изобретению

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений по настоящему изобретению. Эти композиции могут быть использованы для достижения нужного фармакологического эффекта путем введения этих композиций пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Для целей предлагаемого изобретения термин "пациент" означает млекопитаю-

щих, включая человека, которые нуждаются в лечении определенной болезни или состояния. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые состоят из фармацевтически приемлемого носителя и фармацевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или соли такого соединения. Фармацевтически приемлемым носителем предпочтительно является носитель, который относительно нетоксичен и безвреден для пациента в концентрациях, используемых при применении совместно с активным ингредиентом, таким образом, чтобы какие-либо побочные эффекты, которые могут возникнуть при использовании этого носителя, не уничтожали положительный эффект от применения активного ингредиента. Фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению - это, предпочтительно, такое количество соединения, при применении которого достигается положительный результат, или при применении которого оказывается воздействие на определенное патологическое состояние, которое подвергается лечению. Соединения по настоящему изобретению могут применяться вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными специалистам, с использованием любых обычных эффективных форм единиц дозирования, включая формы с немедленным, замедленным и пролонгированным высвобождением лекарственного вещества. Лекарственные препараты могут вводиться местно, перорально, парентерально, назально, через глаза, сублингвально, ректально, вагинально и т.д.

Для приготовления лекарственной формы для перорального введения соединения по настоящему изобретению могут быть изготовлены в виде твердых или жидких препаратов, таких как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, лекарственные леденцы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, обычными способами изготовления фармацевтических композиций, известными специалистам. Твердыми формами единиц дозирования могут быть обычные желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, которые будут содержать, например, ПАВ, скользящие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть изготовлены в форме таблеток с использованием обычных веществ основы таблеток, таких как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал, в комбинации со связывающими веществами, такими как аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, с распадающимися веществами, которые предназначены для улучшения распадаемости и растворения таблеток после принятия таблетки, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая камедь, трагакантовая камедь, аравийская камедь, со скользящими веществами, которые предназначены для улучшения процесса грануляции таблеток и для предотвращения прилипания материала таблетки к пресс-формам и пуансонам для изготовления таблеток, например, тальк, стеариновая кислота или стеарат магния, кальция или цинка, с красителями, красящими веществами и ароматизаторами, такими как мята перечная, гаультериевое масло или вишневый ароматизатор, которые предназначены для улучшения эстетических качеств таблеток и для того, чтобы сделать их прием более комфортным для пациента. В число подходящих вспомогательных веществ, которые могут быть использованы при приготовлении жидких лекарственных форм для перорального введения, входят дикальцийфосфат и разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиловый спирт, как с добавлением, так и без добавления фармацевтически приемлемых ПАВ, суспендирующих веществ или эмульгирующих добавок. Другие различные материалы могут быть представлены в форме покрытий или для изменения каким-либо другим образом физической формы единицы дозирования.

Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем и другим.

Для получения водной суспензии пригодны диспергируемые порошки и гранулы. Они обеспечивают наличие активного ингредиента в смеси с диспергирующими веществами и смачивающими добавками, суспендирующими средствами, а также с одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих веществ и смачивающих добавок, а также суспендирующих средств приведены выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, например вкусовые добавки, ароматизаторы и красящие вещества, описанные выше.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме эмульсий типа масло в воде. Масляной фазой может являться растительное масло, такое как, например, парафиновое масло или смесь растительных масел. Подходящими эмульгирующими добавками могут быть: (1) природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, (3) сложные эфиры или неполные эфиры, образованные жирными кислотами и ангидридами гекситов, например, сорбитанмоноолеат, (4) продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком, например, как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загустители, такие, например, как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например этил или n-пропил р-

гидроксibenзоат, один или несколько красителей, одно или несколько ароматических веществ, и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

При приготовлении сиропов и эликсиров могут использоваться подсластители, такие, как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбитол или сахароза. Такие препаративные формы могут также содержать средства, уменьшающие раздражение и консерванты, такие, как метилпарабен и пропилпарабен, а также ароматизаторы и красители.

Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, интраокулярно, внутрисуставно, внутримышечно или внутрибрюшинно, в виде инъекционных доз соединения, предпочтительно, в физиологически приемлемом разбавителе вместе с фармацевтическим носителем, которым может быть стерильная жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, соляной раствор, водный раствор декстрозы и соответствующие сахарные растворы, спирты, такие как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, кетали, полученные из глицерина, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масла, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот или ацетилированные глицериды жирных кислот, с добавлением или без добавления фармацевтически применимого ПАВ, такого как мыло или моющее средство, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза или эмульгирующих добавок и других фармацевтических вспомогательных лекарственных средств.

Примерами масел, которые могут применяться в парентеральных препаративных формах по настоящему изобретению, являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелиновое масло (петролатум) и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, изостеариновую и миристиновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирных кислот являются, например, этилолеат и изопропилмиристат. Подходящие мыла включают соли щелочных металлов жирных кислот, аммониевые соли и соли триэтаноламина, а подходящие детергенты включают катионные детергенты, например, диметилдиалкиламмоний галогениды, алкилпиридин галогениды и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, моноглицеридсульфаты и сульфаты простых эфиров и сульфосукцинаты; неионогенные детергенты, например, жирные аминоксиды, алканоламины жирной кислоты и поли(оксипропилен) или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и детергенты амфотерного типа, например алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси этих соединений.

Парентеральные композиции по настоящему изобретению обычно содержат от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по массе активного ингредиента в растворе. Также, предпочтительно могут использоваться консерванты и буферы. Для того, чтобы избежать или снизить раздражение в месте инъекции, такие композиции могут содержать неионогенное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (HLB), предпочтительно, приблизительно 12-17. Количество ПАВ в такой препаративной форме предпочтительно находится в пределах от, приблизительно, 5% до, приблизительно, 15% по массе. ПАВ может быть отдельным компонентом, который имеет значение HLB, указанное выше, или может являться смесью двух или более компонентов с необходимым значением HLB.

Примерами ПАВ, используемых в парентеральных препаративных формах, являются вещества класса сложных эфиров жирных кислот полиэтиленсорбитана, например, сорбитанмоноолеат и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образующиеся путем конденсации пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены известными способами с использованием подходящих диспергирующих веществ или смачивающих добавок и суспендирующих средств, таких как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующих веществ или смачивающих добавок, таких как природный фосфатид, например, лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например, гептадекаэтиленоксидетанол, продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты, и гекситола, такой как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильным инъекционным препаратом может также быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксичном разбавителе или растворителе, подходящем для парентерального введения. Разбавителями или растворителями могут быть, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлористого натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующих веществ традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В

дополнение, для изготовления инъекционных лекарственных средств могут использоваться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиция по изобретению может также применяться в форме суппозитория для ректального введения лекарственного вещества. Эти композиции можно получать смешиванием лекарственного вещества со вспомогательным веществом противораздражающего действия, твердым при обычных температурах и жидким при ректальной температуре, которое будет размягчаться в прямой кишке и высвобождать лекарственное вещество. Такими веществами являются, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Для другой препаративной формы, используемой в способах настоящего изобретения, предполагается применение средств для трансдермального введения препарата (трансдермальные пластыри). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для того, чтобы обеспечить непрерывную или периодически возобновляемую инфузию соединений по настоящему изобретению в регулируемых количествах. Устройство и применение трансдермальных пластырей для введения фармацевтических препаратов хорошо известны специалистам (см., например, патент США № 19530-10536, дата выдачи 11.07.1991 г., который включен в настоящую заявку посредством ссылки). Такие пластыри могут иметь устройство, позволяющее производить непрерывное или периодическое введение фармацевтического препарата или осуществлять введение фармацевтического препарата по мере возникновения необходимости.

Препаративные формы с контролируемым высвобождением для парентерального применения включают липосомальные соединения, соединения в виде полимерных микросфер и полимерных гелей, которые известны специалистам.

Возможно, что введение фармацевтической композиции будет необходимо или желательно производить с использованием механического устройства для введения фармацевтических препаратов. Устройство и применение механических устройств для введения фармацевтических препаратов хорошо известны специалистам. При техниках прямого введения препаратов, например, непосредственно в мозг обыкновенно задействуется катетер для доставки лекарственного средства в желудочковую систему больного для преодоления гематоэнцефалитического барьера. Одна из таких имплантируемых систем доставки лекарственных средств, используемых для перенесения лекарственных веществ в определенные анатомические области организма, описана в патенте США № 5,011,472, дата выдачи 30.04.1991.

При необходимости или по желанию композиции по изобретению могут также содержать другие обыкновенно используемые фармацевтически приемлемые ингредиенты, обычно называемые носителями или растворителями. Для приготовления таких композиций в соответствующих формах дозирования могут использоваться стандартные процедуры.

Такие ингредиенты и процедуры включают ингредиенты и процедуры, описанные в следующих источниках, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические ингредиенты, которые могут при необходимости быть использованы для приготовления композиции в соответствии с предполагаемым способом введения, включают

подкисляющие вещества (примеры включают, помимо прочего, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие вещества (примеры включают, помимо прочего, аммиачный раствор, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, помимо прочего, порошкообразную целлюлозу и активированный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, помимо прочего, углекислый газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ и CClF_3) вещества-вытеснители воздуха (примеры включают, помимо прочего, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, помимо прочего, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

противомикробные консерванты (примеры включают, помимо прочего, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, хлорид цетилпиридина, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркурнитрат и тимерозал);

противоокислители (примеры включают, помимо прочего, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, фосфорноватистую кислоту, тиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связующие материалы (примеры включают, помимо прочего, блок-полимеры, натуральный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиена и

стирола);

буферные вещества (примеры включают, помимо прочего, метафосфат калия, дикалийфосфат, ацетат натрия, цитрат натрия безводный и дигидрат цитрата натрия);

носители (примеры включают, помимо прочего, сироп из аравийской камеди, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, глюкозу, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, кунжутное масло, бактериостатический физиологический раствор для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатирующие агенты (примеры включают, помимо прочего, динатрия эдетат и эдетовую кислоту);

красители (примеры включают, помимо прочего, FD&C красный № 3, FD&C красный № 20, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, D&C зеленый № 5, D&C оранжевый № 5, D&C красный № 8, карамель и оксид железа красный);

осветлители (примеры включают, помимо прочего, бентонит);

эмульгирующие добавки (примеры включают, помимо прочего, аравийскую камедь, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитанмоностеарат, полноксипропилен 50 моностеарат);

вещества для инкапсулирования (примеры включают, помимо прочего, желатин и ацетатфталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, помимо прочего, анисовое масло, коричное масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты перечной и ванилин);

увлажняющие вещества (примеры включают, помимо прочего, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие вещества (примеры включают, помимо прочего, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, помимо прочего, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, ореховое масло, кунжутное масло и растительное масло);

мазевые основы (примеры включают, помимо прочего, ланолин, мазь-эмульсию, полиэтиленгликолевую мазь, петролатум, гидрофильный петролатум, белую мазь, желтую мазь и мазь на розовой воде);

вещества, способствующие проникновению (трансдермальное введение) (примеры включают, помимо прочего, одноатомные или многоатомные спирты, одно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные сложные жирные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, производные фосфатидила, цефалин, терпены, амиды, простые эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, помимо прочего, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, помимо прочего, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропанол, минеральное масло, олеиновую кислоту, ореховое масло, дистиллированную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для промываний);

загустители (примеры включают, помимо прочего, цетиловый спирт, воск сложных цетиловых эфиров, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основы для суппозиторий (примеры включают, помимо прочего, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

ПАВ (примеры включают, помимо прочего, хлорид бензалкония, ноноксинол 10, октоксинол 9, полисорбат 80, лаурилсульфат натрия и сорбитанмонопальмитат);

суспендирующие вещества (примеры включают, помимо прочего, агар, бентонит, карбомеры, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакант и вигум);

подсластители (примеры включают, помимо прочего, аспартам, декстрозу, глицерин, маннитол, пропиленгликоль, сахарин натрия, сорбит и сахарозу);

антиадгезивные вещества, используемые при изготовлении таблеток (примеры включают, помимо прочего, стеарат магния и тальк);

связующие вещества для таблеток (примеры включают, помимо прочего, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу натрия, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и предварительно клейстеризованный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, помимо прочего, двузамещенный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу в порошке, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

вещества для покрытия таблеток (примеры включают, помимо прочего, глюкозный сироп, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, фталат ацетата целлюлозы и шеллак);

вспомогательные вещества для прямого прессования таблеток (примеры включают, помимо прочего, двузамещенный фосфат кальция);

вещества, расщепляющие таблетки (примеры включают, помимо прочего, альгиновую кислоту, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмала гликолат и крахмал);

скользящие вещества таблеток (примеры включают, помимо прочего, коллоидную окись кремния, кукурузный крахмал и тальк);

скользящие вещества для таблеток (примеры включают, помимо прочего, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

вещества, делающие таблетки/капсулы светонепроницаемыми (примеры включают, помимо прочего, диоксид титана);

полирующие компоненты таблеток (примеры включают, помимо прочего, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, помимо прочего, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

вещества, регулирующие тоничность (примеры включают, помимо прочего, декстрозу и хлорид натрия);

вещества, повышающие вязкость (примеры включают, помимо прочего, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант); и

смазывающие вещества (примеры включают, помимо прочего, гептадекаэтиленоксидетанол, лецитины, сорбитолмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат и полиоксиэтиленстеарат.

Приготовление фармацевтических композиций по настоящему изобретению может быть проиллюстрировано следующим образом.

Стерильный раствор для внутривенного вливания: с использованием стерильной воды для инъекций, получают раствор (5 мг/мл) требуемого соединения, описываемого в изобретении, и, при необходимости, регулируют pH. Для введения раствор разбавляют до 1-2 мг/мл стерильной 5% декстрозой и вводят в виде инфузии для внутривенного вливания в течение 60 мин.

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного вливания: стерильный препарат можно приготовить из:

(i) 100-1000 мг требуемого соединения по настоящему изобретению, в виде лиофилизированного порошка,

(ii) 32-327 мг/мл цитрата натрия и

(iii) 300-3000 мг декстарана 40.

Препаративную форму ресуспендируют при помощи стерильного солевого раствора для инъекций или 5% декстрозы до концентрации 10-20 мг/мл, затем далее разводят солевым раствором или 5% декстрозой до концентрации 0,2-0,4 мг/мл и вводят либо как болюс для внутривенного вливания, либо как инфузию для внутривенного вливания в течение 15-60 мин.

Суспензия для внутримышечного введения: для внутримышечного введения может быть приготовлен следующий раствор или суспензия:

требуемое соединение по изобретению, нерастворимое в воде, 50 мг/мл; карбоксиметилцеллюлоза натрия, 5 мг/мл; TWEEN 80, 4 мг/мл; хлорид натрия, 9 мг/мл; бензиловый спирт, 9 мг/мл.

Твердые капсулы: большое количество капсул получают путем наполнения каждой стандартной твердой желатиновой капсулы, состоящей из двух частей, 100 мг порошкообразного активного ингредиента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы: приготавливают смесь активного ингредиента в легкоусваиваемом масле, таком как соевое, хлопковое или оливковое масло, и вводят ее при помощи вытеснительного насоса в жидкий желатин для образования мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного ингредиента. Капсулы промывают и высушивают. Активный ингредиент можно растворять в смеси полиглицерола, глицерина и сорбита для получения смешиваемой с водой медицинской смеси.

Таблетки: большое количество таблеток получают с использованием традиционной технологии, так что каждая единица дозирования содержит 100 мг активного ингредиента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Для улучшения вкусовых качеств, внешнего вида и стабильности или отложенного поглощения могут применяться подходящие водные или неводные покрытия.

Таблетки/капсулы с немедленным высвобождением: это твердые лекарственные формы для перорального применения, полученные посредством стандартных и новых технологий. Эти лекарственные формы принимают перорально без воды для мгновенного растворения и доставки лекарственного средства. Активный ингредиент смешивают с жидкостью, содержащей такой ингредиент, как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости отвердевают и превращают в твердые таблетки или капсуловидные таблетки с использованием технологии лиофильной сушки и твердофазной экстракции. Лекарственные соединения могут подвергаться сжатию с вязкоэластичными и термоэластичными сахарами и полимерами или шипучими компонентами для получения пористых матриц, предназначенных для немедленного высвобождения без использования воды.

Комбинированные терапии

Соединения по настоящему изобретению можно применять в виде отдельного фармацевтического препарата или в сочетании с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими препаратами, при условии, что комбинация этих веществ не приводит к появлению негативных эффектов, делаю-

ших применение такой комбинации невозможным. Настоящее изобретение также относится к таким комбинациями. Например, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с известными средствами против гиперпролиферации и средствами, имеющими другие показания, и другими подобными средствами, а также с добавками и сочетаниями добавок. Средства, имеющие другие показания, включают, помимо прочего, антиангиогенные средства, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы фактора роста, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы ферментации, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологического отклика или антигормоны.

Вспомогательным фармацевтическим веществом может быть афинитор, алдеслейкин, алендроновая кислота, альфаферон, алитретиноин, аллопуринол, алоприм, алокси, алтреамин, аминоклутетимид, амифостин, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабин, триоксид мышьяка, аромазин, 5-азацитидин, азатиоприн, бацилла Кальметте-Герена (БЦЖ, BCG) или TICE® BCG, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрий фосфат, бексаротен, блеомицин сульфат, броксуридин, бортезомиб, бусульфат, кальцитонин, кампат (кэмпас), капецитабин, карбоплатин, касодекс, цефезон, целмолейкин, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кладрибин, клодроновая кислота, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денилейкин дифтитокс, депо-медрол, деслорелин, дексразоксан, диэтилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубин, дронабинол, DW-166HC, элигард, элитек, элленс, эменд, эпирубицин, эпоэтин альфа, эпоген, эптаплатин, эргамизол, эстрэйс, эстрадиол, эстрамустин фосфат натрия, этинилэстрадиол, этиол, этидроновая кислота, этопофоз, этопофос, фадрозол, фарстон, филграстим, финастерид, флиграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабин, 5-фтордезоксифуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флюоксиместерон, флутамид, форместан, фостеабин, фотемустин, фулвестрант, гаммагарт, гемцитабин, гемтузумаб, гливек, глиадел, гoserелин, гранисетрон HCl, гистрелин, гикамтин, гидрокортизон, эритрогидроксинилладин, гидроксимочевина, ибритумомаб труксетан, идарубицин, ифосфамид, интерферон-альфа, интерферон-альфа 2, интерферон-альфа-2A, интерферон-альфа-2B, интерферон-альфа-n1, интерферон-альфа-n3, интерферон бета, интерферон гамма-1a, интерлейкин-2, интрон А, пресса, ирино-текан, китрил, лапатиниб, лентинана сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролид, лейпролида ацетат, левамизол, кальциевая соль левофолиниевой кислоты, левотроид, левоксил, ломустин, лонидамин, маринол, мехлорэтамин, мекобаламин, медроксипрогестерон ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метвикс, милтефозин, миноциклин, митомицин С, митотан, митоксантрон, модренал, миоцет, недаплатин, невласта, ньюмега, нейпоген, нилутамид, нолвадекс, NSC-631570, ОСТ-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклитаксел, педиапред, пегаспаргаза, пегасис, пентостатин, пицибанил, пилокарпин HCl, пирарубицин, пликмицин, порфимер натрия, преднимустин, преднизолон, преднизон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, RDEA 119, реби-ф, рениум-186 этидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салатжен, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофиран, собузоксан, солу-медрол, спарфозовая кислота, терапия стволовыми клетками, стрептозоцин, хлорид стронция-89, сунитиниб, синтроид, тамоксифен, тамсулозин, тазонермин, тестолактон, таксотер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, тестостерона пропионат, тестред, тиогуанин, тиотепа, тиротропин, тилудроновая кислота, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трексалл, триметилмеламин, триметрексед, трипторелина ацетат, трипторелин памоат, УФТ (UFT), уридин, вальрубицин, веснаринон, винбластин, винкристин, виндезин, винорельбин, вирулизин, зинекард, зинонстатин стимуламер, зофран, ABI-007, аколбифен, активмун, аффинитак, аминоклутерин, арзоксифен, азоприснил, атаместан, атрасентан, сорафениб (BAY 43-9006), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерона ацетат, децитабин, DN-101, доксорубин-МТС, dSLIM, дутастерид, эдотекарин, эфлорнитин, экзатекан, фенретинид, гистамина дигидрохлорид, гидрогелевый имплантат гистрелина, гольмий-166 DOTMP, ибандроновая кислота, интерферон гамма, интрон-пег (intron-PEG), иксабепилон, гемоцианин фиссуреллы, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, либра, лонафарниб, мипроксифен, минодронат, MS-209, липосомный МТР-РЕ, МХ-6, нафарелин, неморубицин, неовастат, нолатрексед, облимерсен, онко-TCS, озидем, паклитаксела полиглутамат, памидронат динатрия, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпирназа, 13-цис-ретиноевая кислота, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцева, таксопрексин, тимозин альфа 1, тиазофуридин, типифарниб, тирапазамин, TLK-286, торемифен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаниб, вертепорфин, винфлунид, Z-100, золедроновая кислота или комбинации этих веществ.

Дополнительные антигиперпролиферативные препараты, которые могут быть добавлены к композиции, включают, помимо прочего, вещества, перечисленные в справочнике Мерк (11ое издание, 1996), в схемах химиотерапии, применяемых для лечения рака, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки, аспарагиназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин, эпотионин и его производные, этопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ифосфамид, иринотекан, лейковорин, ломустин, мехлорэтамин, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, преднизолон, преднизон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тиогуанин, топотекан, винбластин, винкристин и виндезин.

Другие антигиперпролиферативные препараты, пригодные для использования при приготовлении композиции по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, соединения, о возможности использования которых для лечения неопластических заболеваний указано в девятом издании "Клинической фармакологии по Гудману и Гилману", под редакцией Molinoff et al., издательство McGraw-Hill, стр. 1225-1287, (1996) (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)), которая включена в настоящую заявку посредством ссылки, такие как аминоглутетимид, L-аспарагиназа, азатиоприн, 5-азацитидин кладрибин, бусульфан, диэтилстильбэстрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксел, эритрогидроксинил аденин, этинилэстрадиол, 5-фтордезоксифуридин, 5-фтордезоксифуридин монофосфат, флударабина фосфат, флуоксиместерон, флутамид, гидроксипрогестерона капроат, идарубин, интерферон, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, митотан, паклитаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), пликаницин, семустин, тенипозид, тестостерона пропионат, тиотепа, триметилмеламин, уридин и винорелбин.

Другие антигиперпролиферативные препараты, пригодные для использования при приготовлении композиции по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, другие антираковые вещества, такие как эпотилон и его производные, иринотекан, ралоксифен и топотекан.

Соединения по изобретению может также применяться в сочетании с протеинотерапией. Такие белковые терапевтические лекарственные средства, пригодные для лечения рака или других ангиогенных заболеваний, а также для использования с композициями по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, интерфероны (например, интерферон-альфа, -бета или гамма) супрагонистические моноклональные антитела, Тюбинген, TRP-1 белковая вакцина, колостринин, анти-FAP антитело, YH-16, гемтузумаб, инфликсимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, ритуксимаб, тимозин альфа 1, бевацизумаб, мекасермин, мекасермин ринфабат, опрелвекин, натализумаб, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-специфический иммунотоксин, SGN-35, MT-103, ринфабат, AS-1402, B43-генистеин, радиоиммунотерапия на основе L-19, AC-9301, вакцина NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авискумин, MDX-1307, вакцина Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, эндостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, белок слияния L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тиганотид, CAT-3888, лабетузумаб, линтузумаб, связанный с радиоактивным изотопом, испускающим альфа частицы, EM-1421, вакцина HyperAcute, тукозумаб целмолейкин, галиксимаб, HPV-16-E7, препарат для лечения рака предстательной железы Javelin, препарат для лечения меланомы Javelin, вакцина NY-ESO-1, вакцина EGF, CYT-004-MelQbG10, WT1 пептид, ореговумаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекин бесудотокс, WX-G250, альбуферон, афлиберцепт, деносумаб, вакцина, CTR-37, эфунгумаб или 131I-chTNT-1/B. Моноклональные антитела, которые можно использовать в качестве белковых терапевтических лекарственных средств, включают, помимо прочего, муромонаб-CD3, абциксимаб, эдреколомаб, даклизумаб, гемтузумаб, алектумумаб, ибритумаб, цетуксимаб, бевацизумаб, эфализумаб, адалимумаб, омализумаб, муромонаб-CD3, ритуксимаб, даклизумаб, трастузумаб, паливизумаб, базиликсимаб и инфликсимаб.

Соединения по настоящему изобретению также могут использоваться в сочетании с биологическими лекарственными препаратами, такими как антитела (например, авастин, ритуксан, эрбитукс, герцептин), или рекомбинантными белками.

Соединения по настоящему изобретению могут также применяться в сочетании с антиангиогенными препаратами, такими, например, как авастин, акситиниб, регорафениб (DAST-ингибитор), рецентин (цедираниб), сорафениб или сунитиниб. Также возможны комбинации с ингибиторами протеасом или ингибиторами mTOR или антигормонами или ингибиторами ферментов метаболизма стероидов.

Как правило, применение цитотоксических и/или цитостатических средств в сочетании с соединением или композицией по настоящему изобретению:

- (1) обеспечит более высокую эффективность снижения роста опухоли или даже уничтожение опухоли по сравнению с приемом каждого вещества в отдельности,
- (2) позволит принимать меньшие количества химиотерапевтических средств,
- (3) позволит назначать химиотерапевтическое лечение, хорошо переносимое пациентом и имеющее меньшее количество вредных лекарственных осложнений, наблюдаемых при химиотерапии одним веществом и некоторых других комбинированных видах терапии,
- (4) позволит лечить более широкий спектр различных типов рака у млекопитающих, особенно у человека,
- (5) повысит скорость ответной реакции у прошедших лечение пациентов,
- (6) увеличит время выживания среди прошедших лечение пациентов по сравнению со стандартными химиотерапиями,
- (7) продлит время развития опухоли и/или
- (8) обеспечит эффективность и переносимость по крайней мере на том же уровне, что и вещества, используемые отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых средств вызывают противодействующий эффект.

Способы сенсibilизирования клеток к радиации

В одном определенном варианте реализации изобретения соединение по настоящему изобретению может быть использовано для сенсibilизирования клеток к радиации. То есть, перед тем как клетка будет подвержена действию радиации на клетку воздействуют соединением по настоящему изобретению для стимуляции апоптоза и для того, чтобы она была более чувствительна к повреждению ДНК по сравнению с тем, как если бы на нее не воздействовали соединением по настоящему изобретению. Согласно одному аспекту изобретения клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением по настоящему изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет способ убийства клетки, при котором на клетку воздействуют одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению в комбинации с обычной радиотерапией.

Настоящее изобретение предоставляет способ, при котором клетки становятся более подвержены апоптозу, при этом на клетку воздействуют одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению перед тем, как на клетки будет оказано воздействие, вызывающее или индуцирующее клеточную смерть. Согласно одному аспекту изобретения, после того, как клетка была обработана одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению, на клетку воздействуют по меньшей мере одним соединением или с использованием по меньшей мере одного способа или комбинацией соединений или способов, для повреждения ДНК с целью подавления нормального функционирования клетки или с целью убийства клетки.

В одном из случаев реализации, клетку убивают путем воздействия на клетку по меньшей мере одного агента, повреждающего ДНК. То есть, после того, как клетка была обработана одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению для того, чтобы сделать ее более подверженной апоптозу, на клетку воздействуют, по меньшей мере, одним агентом, повреждающим ДНК. Агенты, повреждающие ДНК, используемые в настоящем изобретении включают, помимо прочего, химиотерапевтические средства (например, цисплатин), ионизирующую радиацию (рентгеновское излучение, ультрафиолетовая радиация), канцерогенные вещества и мутагенные агенты.

В еще одном варианте реализации изобретения, клетку убивают путем применения по меньшей мере одного способа, способного вызвать или индуцировать повреждение ДНК. Такие способы включают, помимо прочего, активацию сигнального пути клетки, в результате которой происходит повреждение ДНК, подавление сигнального пути клетки, в результате которого происходит повреждение ДНК, и индуцирование биологических изменений в клетке, в результате которых происходит повреждение ДНК. В качестве примера, не ограничивающего объем изобретения, может подавляться путь репарации ДНК в клетке, таким образом предотвращая репарацию повреждений ДНК, что приводит к чрезмерной аккумуляции повреждений ДНК в клетке.

В еще одном из аспектов настоящего изобретения, соединение по настоящему изобретению применяют к клетке до начала воздействия радиацией или до начала применения другого способа индуцирования повреждения ДНК. В еще одном из аспектов настоящего изобретения, соединение по настоящему изобретению применяют к клетке непосредственно одновременно с воздействием радиацией или одновременно с применением другого способа индуцирования повреждения ДНК. В еще одном из аспектов настоящего изобретения, соединение по настоящему изобретению применяют к клетке непосредственно после начала воздействия радиацией или после начала применения другого способа индуцирования повреждения ДНК.

Еще один из аспектов настоящего изобретения относится к клетке *in vitro*. Еще один из вариантов реализации изобретения настоящего изобретения относится к клетке *in vivo*.

Как упоминалось выше, неожиданно было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению эффективно подавляют Mps-1 и, следовательно, могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, или заболеваний, которым сопутствует неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция, в частности, заболеваний, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве Mps-1 киназы, таких заболеваний, как, например, гематологические опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Следовательно, в соответствии с другим вариантом реализации изобретения, настоящее изобретение охватывает соединение по общей формуле I, или стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль этого соединения, в частности, фармацевтически применимую соль, или их смесь, в соответст-

вии с описанием и определением, приведенным в настоящем документе, которые могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, как упоминалось выше.

Таким образом, еще одним конкретным аспектом настоящего изобретения является применение соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, или стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли этих соединений, в частности фармацевтически применимой соли, или их смеси, для лечения или профилактики различных заболеваний.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием, приведенным выше, для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний.

Заболеваниями, упомянутыми в двух предыдущих параграфах, являются заболевания, связанные с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, или заболевания, которым сопутствует неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция, в частности, заболевания, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве Mps-1 киназы, такие заболевания, как, например, гематологические опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Под терминами "нарушенный, неадекватный, неправильный" в контексте настоящего изобретения, в частности, в таких контекстах как "неадекватная клеточная иммунная реакция" или "неадекватная клеточная воспалительная реакция", при использовании по тексту настоящего документа, предпочтительно, понимаются реакции, которые являются более сильными или менее сильными, по сравнению с обычной реакцией, и которые связаны с патологией таких заболеваний или являются причиной патологии таких заболеваний, или в результате которых возникают такие заболевания.

Предпочтительно, применение указанных соединений состоит в их применении для лечения или профилактики заболеваний, причем такими заболеваниями являются гематологические опухоли, плотные опухоли и/или их метастазы.

Способ лечения заболеваний, связанных с повышенной пролиферацией клеток

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций, содержащих соединения по настоящему изобретению, для лечения заболеваний, связанных с повышенной пролиферацией клеток, у млекопитающих. Соединения могут использоваться для подавления, блокировки, снижения, уменьшения и т. д. пролиферации клеток и/или деления клеток и/или для стимуляции апоптоза. Этот способ включает введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему (включая человека) некоторого количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически применимой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира этого соединения и т. д., которое является эффективным для лечения этого заболевания. Гиперпролиферативные заболевания включают, помимо прочего, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ), плотные опухоли, такие как рак груди, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие заболевания включают также лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры рака груди включают, помимо прочего, инфильтративно-протоковую карциному, инвазивный дольковый рак, протоковую карциному in situ и лобулярную карциному in situ.

Примеры рака дыхательных путей включают, помимо прочего, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также бронхиальную аденому и плеврорегочную бластому.

Примеры рака мозга включают, помимо прочего, глиому стволовой части мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидного тела.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак предстательной железы и рак яичка. Опухоли женских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак влагалища и вульвы, а также саркома матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, помимо прочего, рак анального канала, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, тонкого кишечника и слюнной железы. Опухоли мочевых путей включают, помимо прочего, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретральный рак и папиллярный рак почки человека.

Рак глаза включает, помимо прочего, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры рака печени включают, помимо прочего, гепатоцеллюлярную карциному (печёночно-клеточный рак, включая фиброламеллярный вариант и другие варианты), холангиокарциному (рак внутриспеченочного желчного протока) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает, помимо прочего, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак клеток Меркеля и немеланоцитарный рак кожи.

Рак головы и шеи включает, помимо прочего, рак гортани, гипофарингеальный рак, рак носоглотки, орофарингеальный рак и рак губ и ротовой полости, а также плоскоклеточный рак. Лимфомы включают, помимо прочего, СПИД-ассоциированную лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, помимо прочего, саркому мягких тканей, остеогенную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, помимо прочего, острую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз и лейкоз ворсистых клеток.

Эти заболевания типичны для людей, однако также существуют у других млекопитающих со схожей этиологией, и лечение этих заболеваний может осуществляться путем введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Термин "лечение" или "терапия" используется по тексту настоящего документа в обычном значении, то есть означает помощь или уход за человеком с целью смягчения, снятия симптомов, облегчения, улучшения патологического состояния, борьбы с патологическим состоянием и т. д., вызванным заболеванием или расстройством, таким как, например, карцинома.

Способ лечения заболеваний, связанных с активностью киназы

Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения заболеваний, связанных с нарушениями активности митоген-внуклеточной киназы, включая, помимо прочего, апоплексический удар, сердечная недостаточность, гепатомегалия, кардиомегалия, диабет, болезнь Альцгеймера, кистозный фиброз, симптомы отторжения ксенотрансплантата, септического шока или астмы.

Эффективные количества соединений по настоящему изобретению могут использоваться для лечения таких заболеваний, включая заболевания, указанные выше в разделе "Предпосылки к созданию изобретения" (например, рак). При этом, такие раковые заболевания и другие заболевания можно лечить соединениями по настоящему изобретению, независимо от механизма действия и/или отношения между киназой и заболеванием.

Термин "нарушенная активность киназы" или "нарушенная активность тирозинкиназы" включает любую нарушенную активность или экспрессию гена, кодирующего киназу или полипептида, который им кодирован. Примеры такой нарушенной активности включают, помимо прочего, сверхэкспрессию гена или полипептида; амплификацию гена; мутации, которые обеспечивают конститутивную активность или гиперактивность киназы; генные мутации, делеции, замены, присоединения и т. д.

Настоящее изобретение также предоставляет способы подавления активности киназы, особенно, митоген-внуклеточной киназы, включающий применение эффективного количества соединения по настоящему изобретению, включая соли, полиморфы, метаболиты, гидраты, сольваты, пропрепараты (например, сложные эфиры) этих соединений, а также их диастереоизомеры. Активность киназы может подавляться в клетках (например, *in vitro*), или в клетках пациента-млекопитающего, особенно пациента-человека, нуждающегося в таком лечении.

Способ лечения ангиогенных заболеваний

Настоящее изобретение также предлагает способы лечения нарушений и заболеваний, связанных с избыточным или патологическим ангиогенезом.

Нарушенная и эктопическая экспрессия факторов ангиогенеза может быть губительной для организма. Некоторые патологические состояния связаны с ненормальным ростом кровеносных сосудов. Такие состояния включают, например, диабетическую ретинопатию, ишемическую окклюзию ветки вены сетчатки и синдром Терри [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al., *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], возрастную дегенерацию макулы [ВДМ, AMD; см., Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярную глаукому, псориаз, ретролентальную фиброплазию, ангиофиброму, воспаления, ревматоидный артрит (РА), рестеноз, внутрисетчатый рестеноз, рестеноз сосудистых трансплантатов, и т. д. Кроме того, повышенное кровоснабжение, связанное с раковыми и неопластическими тканями, стимулирует рост, что приводит к быстрому увеличению опухоли и метастазированию. Более того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли обеспечивает путь спасения для клеток-ренегатов, что стимулирует метастазирование и последующее распространение опухоли. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения или профилактики любых вышеуказанных ангиогенных заболеваний, например, путем подавления или замедления формирования кровеносных сосудов; путем подавления блокировки замедления или снижения и т. д. пролиферации эндотелиальных клеток или клеток других типов, которые участвуют в ангиогенезе, а также путем стимулирования клеточной смерти и апоптоза клеток таких типов.

Доза и способ введения

Эффективная доза соединений по изобретению, необходимая для лечения каждого из указанных показаний, может быть без труда определена на основе стандартных лабораторных методов для оценки соединений, использующихся для лечения гиперпролиферативных заболеваний и ангиогенных расстройств, стандартных испытаний на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения лечения вышеуказанных патологических состояний у млекопитающих, а также на основе сравнения результатов этих испытаний и анализов с результатами действия известных лекарственных средств, используемых для лечения таких патологических состояний. Количество активного ингредиента, которое необходимо ввести при лечении одного из этих заболеваний, может варьироваться в широких пределах в зависимости от конкретного соединения и употребляемой единицы дозирования, способа введения, периода лечения, возраста и пола пациента, а также природы и степени патологического состояния.

Общее количество активного ингредиента, которое необходимо принять, будет в основном варьироваться от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в день. Клинически применимые схемы введения препарата могут варьироваться от приема 1-3 раза в день до приема раз в четыре недели. Кроме того, для того, чтобы обеспечить улучшенный общий баланс между фармакологическим эффектом препарата и переносимостью пациента, может быть полезно предусмотреть период "лекарственных каникул", то есть определенный период, когда введение препарата пациенту временно прекращается. Единица дозирования может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1500 мг активного ингредиента и может приниматься один или более раз в день или реже, чем один раз в день. Дневная доза для введения в виде инъекций, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также использование методов инфузионной терапии, в среднем, предпочтительно, составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при ректальном введении, в среднем, предпочтительно, составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при вагинальном введении, в среднем, предпочтительно, составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при местном применении, в среднем, предпочтительно, составит 0,1-200 мг от одного до четырех раз в день. Концентрация при трансдермальном введении, предпочтительно, должна быть такова, чтобы дневная доза оставалась в пределах 0,01-200 мг/кг. Дневная доза при ингаляторном введении, в среднем, предпочтительно, составит 0,01-100 мг/кг общей массы тела.

Конечно, конкретные схемы приема лекарственных средств в начале и в ходе лечения для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести патологического состояния, которые устанавливает лечащий врач, ставящий диагноз, а также в зависимости от активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени приема, способа применения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинации лекарственных средств и других подобных факторов. Нужный способ лечения и количество доз соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции, содержащей такие соединения, могут быть установлены специалистами в данной области посредством стандартных медицинских тестов.

Предпочтительно, заболеваниями, при лечении которых используется указанный способ, являются гематологические опухоли, плотные опухоли и/или их метастазы.

Соединения по настоящему изобретению могут в частности использоваться для терапии и предотвращения (т. е. профилактики) роста опухолей и метастаз, особенно, плотных опухолей при любых показаниях и на любых стадиях как с приемом препарата, предшествующим росту опухоли, так и без него.

Специалистам хорошо известны способы тестирования определенных фармакологических или фармацевтических свойств.

Примеры тестовых экспериментов, описанные в настоящем документе, служат исключительно для пояснения; объем изобретения не ограничен приведенными примерами.

Биологическое исследование: тест на пролиферацию.

Культивируемые опухолевые клетки (MCF7, клетки человеческой гормонозависимой карциномы молочной железы, ATCC HTB22; NCI-H460, клетки человеческой немелкоклеточной карциномы легких, ATCC HTB-177; DU 145, клетки человеческой гормоннезависимой карциномы предстательной железы, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, клетки человеческой карциномы шейки матки, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, клетки человеческой мультирезистентной карциномы шейки матки, EPO-GmbH, Berlin; HeLa клетки человеческой опухоли шейки матки, ATCC CCL-2; B16F10 клетки мышинной меланомы, ATCC CRL-6475) посеяли при плотности 5000 клеток на лунку (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 клеток на лунку (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) или 1000 клеток на лунку (B16F10) в 96-луночный титрационный микропланшет в 200 мкл в соответствующей среде для роста с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Через 24 ч, клетки в одной плашке (нулевая плашка) окрашивали красителем "кристаллический фиолетовый" (см. ниже), в то время как среду в других плашках заменили на свежую среду культивирования (200 мкл), к которой в различных концентрациях добавили тестовые вещества (0 мкмоль, а также в диапазоне 0,01-30 мкмоль; конечная концентрация растворителя диметилсульфоксида

- 0,5%). Клетки инкубировали в течение 4 дней в присутствии тестовых веществ. Пролиферация клеток определялась путем окрашивания клеток красителем "кристаллический фиолетовый": клетки фиксировали путем добавления 20 мкл/точка измерений 11% раствора глутарового альдегида в течение 15 мин. при комнатной температуре. После трех циклов промывки водой фиксированных клеток, плашки высушивали при комнатной температуре. Клетки окрашивали путем добавления 100 мкл/точка измерений 0,1% раствора красителя "кристаллический фиолетовый" (pH 3.0). После трех циклов промывки водой окрашенных клеток, плашки высушивали при комнатной температуре. Краситель разбавляли добавлением 100 мкл/точка измерений 10% раствора уксусной кислоты. Экстинкция определялась путем фотометрии на длине волны 595 нм. Изменение количества клеток, в процентном отношении, рассчитывалось путем нормализации измеренных величин к значениям экстинкции для нулевой плашки (=0%) и экстинкции для необработанных (0 мкм) клеток (=100%). Величины IC_{50} определялись четырехпараметрическим логистическим уравнением с использованием собственного программного обеспечения компании.

Анализ Mps-1 киназы.

Человеческая Mps-1 киназа фосфорилирует биотинилированный субстратный пептид. Обнаружение фосфорилированного продукта осуществлялось путем резонансного переноса энергии флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET) с использованием меченного европием антифосфо-серин/треонин антитела в качестве донора и стрептавидина, меченного сшитым аллофикоцианином (SA-XLent) в качестве акцептора. Соединения тестируются на подавление активности киназы.

Использовалась N-терминальная GST-меченая человеческая Mps-1 киназа полной длины (приобретенная у Invitrogen, Карлсруэ, Германия, cat. no PV4071). В качестве субстрата для киназной реакции использовался биотинилированный пептид аминокислотной последовательности PWDPPDADITEILG (C-конец в амидной форме, приобретен у Biosynthan GmbH, Берлин).

Для проведения анализа, 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестового соединения в ДМСО с помощью пипетки поместили в черный 384-луночный титрационный микропланшет, малого объема (Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия), добавили 2 мкл раствора Mps-1 в тестовом буфере [0,1 ммоль ортованадата натрия, 10 ммоль $MgCl_2$, 2 ммоль DTT, 25 ммоль Hepes pH 7.7, 0,05% BSA, 0,001% Pluronic F-127], и смесь инкубировали в течение 15 мин при температуре 22°C для того, чтобы обеспечить предварительное связывание тестовых соединений с Mps-1 перед началом киназной реакции. Затем запускали киназную реакцию путем добавления 3 мкл раствора 16,7 аденозинтрифосфата (ATP, 16,7 мкмоль \Rightarrow конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема - 10 мкмоль) и пептидного субстрата (1,67 мкмоль \Rightarrow конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема - 1 мкмоль) в тестовый буфер; полученную смесь инкубировали в течение времени реакции, 60 мин., при температуре 22°C. Концентрация Mps-1 в анализируемом объеме регулировалась в соответствии с активностью фермента для того, чтобы сохранять анализ в линейном диапазоне, обычные концентрации ферментов были, приблизительно, 1 нмоль (конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема). Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл раствора реагентов для измерения гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF) (100 ммоль Hepes pH 7.4, 0.1% BSA, 40 ммоль EDTA, 140 нмоль Streptavidin-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1,5 нмоль антифосфо(Ser/Thr)-европий-антитело [#AD0180, PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Германия]).

Полученную смесь инкубировали в течение 1 ч, при температуре 22°C для того, чтобы обеспечить связывание фосфорилированного пептида с анти-фосфо(Ser/Thr)-европий-антителом. Впоследствии количество фосфорилированного субстрата оценивалось путем измерения резонансного переноса энергии от меченного европием антифосфо-(Ser/Thr) антитела к стрептавидину-XLent. Соответственно, испускание флуоресценции на длине волны 620 нм и 665 нм после возбуждения на 350 нм измерялось с использованием ридера для TR-FRET Viewlux (PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Германия). В качестве меры количества фосфорилированного субстрата был взят "нормализованный коэффициент с коррекцией с холостой пробой" (специфические данные Viewlux, идентичны стандартному коэффициенту излучений на 665 нм и 622 нм, где перекрестное взаимодействие с холостой пробой Eu-донора вычиталось из сигнала на 665 нм до расчета коэффициента). Данные нормализовали (ферментная реакция без ингибитора = 0 % ингибирования, все остальные тестовые компоненты + нет фермента = 100 % ингибирования). Тестовые соединения тестировались на этом же титрационном микропланшете при 10 различных концентрациях в диапазоне 20 мкмоль - 1 нмоль (20 мкмоль, 6,7 мкмоль, 2,2 мкмоль, 0,74 мкмоль, 0,25 мкмоль, 82 нмоль, 27 нмоль, 9,2 нмоль, 3,1 нмоль и 1 нмоль, серии разведения были приготовлены перед проведением анализа при уровне 100-кратного разведения маточного раствора последовательными разведениями 1:3) в дублирующих значениях для каждой концентрации, а затем был произведен расчет величин IC_{50} четырехпараметрическим логистическим уравнением с использованием внутрिलाбораторного программного обеспечения.

Неожиданно было обнаружено, что ингибирующая активность соединений по общей формуле I может быть улучшена, когда R^3 - это арил-X- или гетероарил-X-группа.

Таким образом, соединения по общей формуле I, в соответствии с описанием выше, где R^3 представляет арил-X- или гетероарил-X-группу, являются предпочтительными.

Таблица 1

Пример	Mps1 IC50 [нМ]
1	61.1
2	90.5
3	13.7
4	20.6
5	13.3
6	43.6
7	1.2
8	111.0
9	25.0
10	<1.0
11	2.4
12	3.2
13	1.8
14	1.2
15	21.5
16	27.3
17	3.2
18	228.0
19	1.6
20	1.2
21	3.7
22	35.7
23	2.4
24	23.8
25	13.1

Пример	Mps1 IC50 [нМ]
26	4.1
27	33.2
28	<1.0
29	80.2
30	2.1
31	1.1
32	4.3
33	1.5
34	2.4
35	2.5
36	3.0
37	<1.0
38	10.3
39	3.7
40	111.0
41	7.1
42	7.8
43	21.1
44	2.6
45	1.1
46	1.1
47	2.0
48	1.4
49	11.9
50	84.8

51A	58.0
51B	1.2
52	3.2
53	7.1
54	7.6
55	1.2
56	< 1.0
57	4.4
58	20.5
59	32.5
60A	0.2
60B	< 0.1
61A	0.2
61B	0.3
62A	0.2
62B	11.5
63	< 0.1
64	0.1
65	0.7
66	0.2
67	0.1
68	< 0.1
69	1.0
70	0.3
71	0.8

72	44.4
73A	< 0.7
73B	3.8
74	< 0.7
75	< 0.7
76	< 0.7
77	< 0.7
78	0.2
79	0.7
80	0.2
81	0.2
82	0.3
83A	0.2
83B	0.8
84	0.3
85	0.2
86	0.1
87	0.2
88	0.4
89	0.2
90	0.5
91	0.5
92	0.2
93	0.3
94	0.3

95	0.3
96	0.8
97	0.2
98	52.3
99	29.5
100	7.6
101	6.3
102	24.6
103	<1.0
104	<1.0
105	3.5
106	8.9
107	35.5
108	7.0
109	2.1
110	1.3
111	6.3
112	5.1
113	2.0
114	<1.0
115	27.5
116	4.0
117	3.3
118	4.3
119	<1.0
120	2.5

121	1.8
122	2.9
123	7.6
124	4.7
125	3.8
126	2.0
127	40.0
128	2.7
129	3.3
130	5.9
131	10.0
132	1.5
133	<1.0
134	<1.0
135	<1.0
136	4.0
137	<1.0
138	2.0
139	3.7
140	3.9
141	2.4
142	1.4
143	4.7
144	2.3
145	<1.0
146	3.8

147	2.2
148	1.5
149	2.2
150	3.7
151	3.1
152	3.3
153	3.6
154	25.0
155	3.6
156	5.1
157	12.0
158	6.4
159	14.8
160	13.6
161	6.2
162	64.9
163	30.5
164	6.3
165	1.8
166	5.3
167	2.3
168	0.3
169	0.1
170	0.7
171	0.8

172	0.8
173	0.4
174	< 0.1
175	7280.0
176	465.0
177	32.2
178	172.0
179	601.0
180	327.0
181	39.9
182	Nt
183	290.0
184	101.0
185	Nt
186	338.0
187	49.8
188	Nt
189	Nt
190	660.0
191	20000.0
192	21.5
193	1.3
194	2.5
195	3.2
196	2.7

023420

197	< 1.0
198	2.6
199	6.9
200	Nt
201	2.3
202	1.5
203	1.4
204	< 1.0
205	72.7
206	6.2
207	< 1.0
208	2.0
209	0.6
210	6.9
211	5.8
212	< 1.0
213	< 1.0
214	< 1.0
215	1.7
216	< 1.0
217	3.6
218	3.7
219	Nt
220	Nt
221	1.2
222	2.1
223	0.2
224	< 0.1

225	0.2
226	1.3
227	0.2
228	0.6
229	2.6
230	2.7
231	14.3
232	1.0
233	1.7
234	6.1
235	6.2
236	Nt
237	5.6
238	< 0.1
239	25.5
240	1.2
241A	Nt
241B	3.4
242	3.7
243	0.9
244	0.3
245	0.7
246	0.6
247	1.7
248	0.5
249	0.2
250	0.3
251	0.2

252	0.2
253	0.3
254	0.1
255	0.2
256	0.2
257	0.4
258	0.2
259	0.3
260	0.2
261	0.5
262	0.2
263	32.4
264	2.0
265	0.9
266	0.3
267	0.3
268	0.2
269	0.3
270	0.1
271	1.0
272	21.1
273	0.5
274	73.8
275	5.4
276	0.1
277	< 0.1
278A	0.4

278B	1.0
279	148.0
280	0.1
281	0.3
282	0.4
283	0.3
284	0.4
285	0.4
286	0.4
287	0.3
288	0.1
289	0.2
290	0.3
291	0.6
292	0.5
293	0.4
294A	0.3
294B	0.2
295A	0.4
295B	0.2
296A	0.5
296B	0.5
296C	0.2
297	0.1
298A	< 0.1
298B	0.1
299	6.9

300	0.8
301	0.2
302	0.3
303A	Nt
303B	0.2
304A	< 0.1
304B	0.1
305	0.6
306	0.6
307	0.5
308	1.0
309	Nt
310	Nt
311	0.2
312	0.2
313	0.1
314	0.2
315	0.3
316	118.0
317	7.4
318	64.3
319	121.0
320	3.3
321	0.6
322	70.6

323	0.2
324	0.3
325	0.1
326	1.9
327	0.3
328	0.3
329	< 0.1
330	0.2
331	12.6
332	26.8
333	9.5
334	30.0
335	3.6
336	1.0
337	3.9
338	83.9
339	95.9
340	3.3
341	10.6
342	6.9
343	4.3
344	23.0
345	3.0
346	1.6
347	0.1

348	1.5
349	0.4
351	1.0
352	0.2
353	0.4
354	0.4
355	0.9
356	0.6
357	4.4
358	0.1
359	1.2
360	0.9
361	0.3
362	0.2
365	4.4
366	1.1
367	0.1
368	0.1
369	0.1
370	0.1
371	0.2
372	0.2
373	0.2
374	0.3
375	0.1
376	0.2
377	0.3
378	0.2
379	0.2

380	0.1
381	0.6
382	1.2
383	0.3
384	0.4
385	0.9
386	1.5
387	0.3
388	0.4
389	0.1
390	0.1
391	0.1
392	0.4
393	2.3
394	0.2
395	0.3
396	0.1
396	0.3
397	1.0
398	0.4
399	0.1
400	3.1
401	1.0
402	3.4
403	1.0
404	0.3
405	0.2
406	0.4
409	0.7

023420

410	0.5
411	4.8
412	19.2
413	45.7
414	6.7
415	8.2
417	0.2
418	1.2
419	3.5
420	2.8
422	0.4
423	0.3
424	0.2
425	0.1
426	0.2
427	0.2
428	0.4
429	0.1
430	0.3
431	0.1
432	4.6
433	0.6
434	1.3
435	1.6
436	0.1
437	0.4
439	0.2
440	0.1
441	0.5

442	0.1
443	0.1
445	0.2
446	0.4
447	1.1
448	0.6
449	0.6
450	0.3
451	1.3
452	0.8
454	0.1
456	nt
457	5.4
458	1.1
459	0.4
460	0.3
461	0.2
464	0.1
465	nt
466	4.8
467	1.6
468	7.5
469	1.7
470	0.4
471	0.2
472	0.2
473	0.4
474	0.3
475	0.2

476	10.3
477	0.3
478	0.3
479	0.2
480	nt
481	3.1
482	0.6
483	0.1
484	0.3
485	0.4
486	0.1
487	0.1
488	0.1
489	0.2
490	1.5
491	0.1
492	0.1
493	0.3
494	0.3
495	0.1
496	8.9
497	0.2
498	0.3
499	0.2
500	0.1
501	0.1
502	0.2
503	0.2
504	0.2

505	0.2
506	0.1
507	0.2
508	0.2
509	0.1
510	0.1
511	0.3
512	0.1
513	0.2
514	8.0
515	0.4
516	0.3
517	0.2
518	0.1
519	0.1
520	0.2
521	0.3
522	1.8
523	0.7
524	2.3
525	0.7
526	0.1
527	0.6
528	0.7
529	0.4
530	0.6
531	14.8
532	0.2
533	1.2

534	0.1
535	0.1
536	0.3
537	0.2
538	0.8
539	0.2
540	0.1
541	0.4
542	0.1
543	0.2
544	1.1
545	0.1
546	0.1
547	0.2
548	0.7
549	0.2

550	0.5
551	0.2
552	0.2
553	0.7
554	1.6
555	9.4
556	0.3
557	2.2
558	0.3
559	0.6
560	0.1
561	0.6

562	2.7	587	3.2
563	4.3	588	2.2
564	Nt	589	4.3
565	3.5	590	Nt
566	1.7	591	2.5
567	< 1.0	592	1.5
568	< 1.0	593	9.0
569	< 1.0	594	< 1.0
570	< 1.0	596	1.1
571	< 1.0	597	1.1
572	< 1.0	598	< 1.0
573	< 1.0	599	1.0
574	Nt	600	< 1.0
575	< 1.0	601	< 1.0
576	< 1.0	602	< 1.0
577	1.4	603	< 1.0
578	Nt	604	< 1.0
579	Nt	605	1.2
580	< 1.0	606	Nt
581	< 1.0	607	3.7
582	3.8	608	3.9
583	6.9	609	2.9
584	2.3	610	< 1.0
585	5.4		
586	1.0		

В вышеприведенной таблице Nt = не испытан.

Анализ точки сборки веретена

Точка сборки веретена отвечает за правильное хромосомное расщепление в ходе митоза. После вхождения в митоз хромосомы начинают конденсироваться; этому процессу сопутствует фосфорилирование гистона H3 на серине 10. Дефосфорилирование гистона H3 на серине 10 начинается в анафазе и заканчивается в начальной стадии телофазы. Соответственно, фосфорилирование гистона H3 на серине 10 может быть использовано в качестве маркера клеток в митозе. Нокодазол - вещество, дестабилизирующее микротрубочки. Таким образом, нокодазол влияет на динамику микротрубочек и мобилизует точку сборки веретена. Арест клеток при митозе происходит при переходе G2/M; клетки также проявляют фосфорилирование гистона H3 на серине 10. Митотический блок в присутствии нокодазола преодолевается путем ингибирования точки сборки веретена ингибиторами Mps-1, и митоз клеток завершается преждевременно. Это изменение определяется снижением количества клеток с фосфорилированием гистона H3 на серине 10. Это снижение используется как маркер для определения способности соединений по настоящему изобретению индуцировать митотический прорыв.

Культивируемые клетки линии человеческой опухоли шейки матки HeLa (ATCC CCL-2) посеяли при плотности 2500 клеток на лунку в 384-луночный титрационный микропланшет в 20 мкл среды Дульбекко (феноловый красный (мас.%), пируват натрия (мас.%), 1000 мг/мл глюкозы (по массе), пиридоксина (по массе)) с добавлением 1% (объемное содержание) глутамина, 1% (объемное содержание) пенициллина, 1% (объемное содержание) стрептомицина и 10% (объемное содержание) эмбриональной телячьей сыворотки. После инкубации в течение ночи при температуре 37°C, к клеткам добавили 10 мкл нокодазола на лунку при конечной концентрации 0,1 мкг/мл. После инкубации в течение 24 ч., производили арест клеток в G2/M фазе клеточного цикла. Тестовые соединения разбавили в диметилсульфоксидом (DMSO), в различных концентрациях (0 мкмоль, а также в диапазоне 0,005 мкмоль - 10 мкмоль; конечная концентрация растворителя DMSO была 0,5% (объемное содержание)). Клетки инкубировали в течение 4 ч при температуре 37°C в присутствии тестовых соединений. После этого, клетки фиксировали в 4% параформальдегиде (объемное содержание) в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) при температуре 4°C всю ночь, а затем пермеабилizировали в 0,1% Triton XTM 100 (объемное содержание) в PBS при комнатной температуре в течение 20 мин и и блокировали 0,5% альбумином бычьей сыворотки (BSA) (объемное содержание) в PBS при комнатной температуре в течение 15 мин. После промывки в PBS, к клеткам добавили раствор антител, 20 мкл на лунку, (анти-фосфо-гистон H3 клон 3H10, FITC; Upstate, Cat# 16-222; разбавление 1:200), а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого, клетки промывали PBS, и к клеткам добавляли краситель HOECHST 33342, 20 мкл на лунку, (5 мкг/мл), затем клетки инкубировали в течение 12 мин при комнатной температуре в темноте. Клетки промывали PBS дважды, закрывали PBS и хранили при температуре 4°C до анализа. Изображения получали с использованием ридера для скрининга с высоким разрешением Perkin Elmer OPERATM. Изображения анализировали при помощи программного обеспечения для анализа изображений MetaXpress компании Molecular devices с использованием прикладного модуля Cell Cycle. При проведении этого анализа измерения проводились как с использованием красителя HOECHST 33342, так и фосфорилированного гистона H3 на серине 10. HOECHST 33342 маркирует ДНК и используется при

подсчете количества клеток. Окрашивание фосфорилированного гистона H3 на серине 10 определяет количество митотических клеток. При ингибировании Mps-1 количество митотических клеток снижается в присутствии нокадазола, что указывает на неправильное развитие митоза. Затем производился дальнейший анализ начальных результатов анализа путем четырехпараметрического логистического регрессивного анализа для определения величины IC_{50} для каждого тестируемого соединения.

Специалистам будет очевидно, что аналогичным образом может быть произведен анализ других Mps киназ с использованием соответствующих реагентов.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению эффективно подавляют одну или несколько Mps-1 киназ и, следовательно, могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, неадекватной клеточной иммунной реакцией или неадекватной клеточной воспалительной реакцией, в частности, заболеваний, при которых неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция происходят при посредничестве Mps-1 киназы, более конкретно, таких заболеваний, когда неконтролируемый рост, пролиферация и/или выживание клеток, неадекватная клеточная иммунная реакция или неадекватная клеточная воспалительная реакция вызывают гематологические опухоли, плотные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, головные опухоли и опухоли шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Исследование *in vitro* метаболической устойчивости в крысиных гепатоцитах (включая расчет печеночного клиренса *in vivo* (CL)).

Гепатоциты крыс линии Вистар (Han) изолировали путем двухэтапной перфузии. После перфузии печень аккуратно извлекали из крысы: капсулу печени вскрывали и гепатоциты осторожно помещали в чашку Петри с охлажденной до 0°C средой Уильяма Е. Полученную в результате суспензию клеток фильтровали через стерильную марлю в пробирках фирмы Falcon, 50 мл, и центрифугировали при 50×g в течение 3 мин при комнатной температуре. Сгусток клеток ресуспендировали в 30 мл среды Уильяма Е и дважды центрифугировали в градиенте Percoll® при 100×g. Гепатоциты снова промывали в среде Уильяма Е (WME) и ресуспендировали в среде, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки. Жизнеспособность клеток определялась путем вытеснения трипанового синего.

Для проведения анализа метаболической устойчивости клетки печени распределяли в WME, содержащей 5% FCS, в пробирки при плотности 10×10^6 жизнедеятельных клеток/мл. Затем добавляли тестовое соединение до конечной концентрации 1 мкм. В ходе инкубации производилось непрерывное встряхивание суспензий гепатоцитов, аликвоты отбирали через 2, 8, 16, 30, 45 и 90 мин, и к ним незамедлительно добавляли равные объемы охлажденного метанола. Пробы хранили при температуре -20°C в течение ночи, затем центрифугировали в течение 15 мин при скорости 3000 об./мин. Затем супернатант анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии с использованием ВЭЖХ системы Agilent 1200.

Время полужизни тестового соединения определяли исходя из динамики изменения концентрации. Исходя из времени полужизни производили расчет собственного клиренса, вместе с дополнительными параметрами, такими как кровоток через печень, количество клеток печени *in vivo* и *in vitro*. Затем производили расчет печеночного клиренса *in vivo* (CL) и максимальную биодоступность при пероральном введении препарата (F_{max}). Использовались следующие значения параметров: Кровоток через печень - 4,2 л/ч./кг массы крысы; специфическая масса печени - 32 г/кг массы тела крысы; клетки печени *in vivo* - $1,1 \times 10^8$ клеток/г печени, клетки печени *in vitro* - $0,5 \times 10^6$ /мл.

Неожиданно было обнаружено, что метаболическая устойчивость соединений по общей формуле I может быть улучшена, когда, по меньшей мере, одна из групп R^{4b} и R^{4c} не является атомом водорода.

Например, при замещении атома водорода в R^{4c} или R^{4b} метильной группой происходит увеличение метаболической устойчивости на 700% (табл. 2a) или на 177% (табл. 2b), соответственно.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} представляют, независимо друг от друга, атом водорода или галогена или -CN-, C_1 - C_6 -алкил-, C_1 - C_6 -алкокси-, гало- C_1 - C_6 -алкил-, гало- C_1 - C_6 -алкокси-, $R^{6a}(R^{6b})N$ - C_1 - C_6 -алкил-, HO- C_1 - C_6 -алкил-, NC- C_1 - C_6 -алкил-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил-, гало- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкилгруппу; при условии, что по меньшей мере одна из групп R^{4b} и R^{4c} не является атомом водорода.

Таблица 2a

Пример	Структура	F _{max} [%]
463		7
80		56

Таблица 2b

Пример	Структура	F _{max} [%]
444		22
445		61

Неожиданно было обнаружено, что на метаболическая устойчивость соединений по общей формуле I может позитивно влиять R⁵ (табл. 3a, 3b, и 3c). Например, замещение 4-тетрагидропиранил-группы для R⁵ (соединение по примеру 323) 1,1,1-трифторэтил-группой (соединение по примеру 80) повышает метаболическую устойчивость на 81% (табл. 3a).

Таблица 3a

Пример	Структура	F _{max} [%]
323		31
80		56
492		42

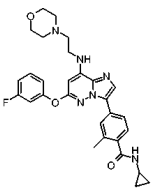
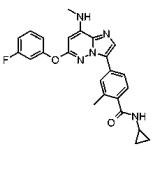
500		40
510		39

Таблица 3b

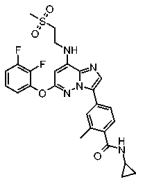
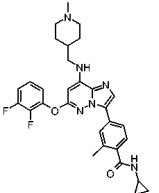
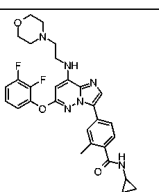
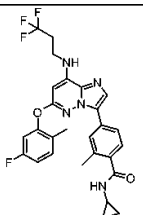
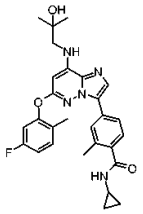
Пример	Структура	F _{max} [%]
516		69
526		50
536		37

Таблица 3с

Пример	Структура	F _{max} [%]
390		55
391		47

Неожиданно было обнаружено, что на метаболическая устойчивость соединений по общей формуле I может позитивно влиять R².

Например, замещение циклопропилгруппы для R² замещенной циклопропил-группой, такой как 1-метилциклопропил-группой повышает метаболическую устойчивость на 34% (табл. 4).

Таблица 4

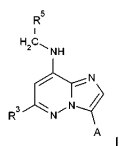
Пример	Структура	Fmax [%]
80		56
461		75

Неожиданно было обнаружено, что на метаболическая устойчивость соединений по общей формуле I может позитивно влиять R².

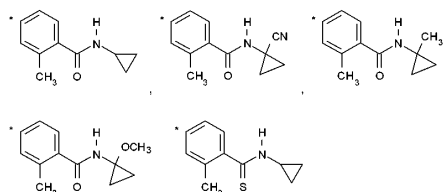
Например, замещение циклопропилгруппы для R² нециклической алкилгруппой значительно повышает метаболическую устойчивость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I

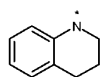


в которой А выбрано из группы, состоящей из



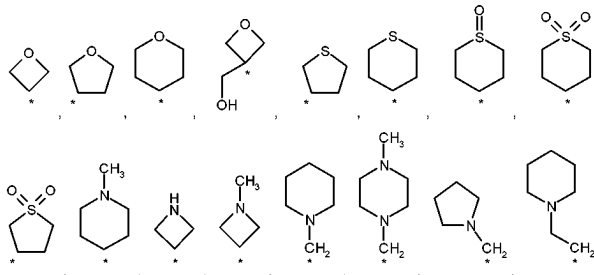
где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;

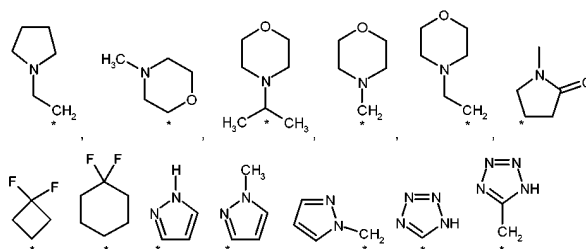
R³ представляет собой группу, выбранную из фенил-X-, хинолин-X-, пиридил-X-, тиенил-X-, пирозинил-X-, имидазил-X-, триазил-X-, пирозил-X- и



где указанная группа при необходимости замещена, одинаково или различно, 1, 2, 3, 4 или 5 R⁷-группами;

R⁵ выбрано из группы, состоящей из H, (CH₃)₂CH-, CHF₂-, CF₃-, CF₃-CH₂-, CF₃-CH₂-CH₂-, CF₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, HO-C(CH₃)₂-, HO-C(CH₃)₂-CH₂-, HO-CH₂-CH(OH)-, H₃C-O-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-, H₂N-C(CH₃)₂-, (CH₃)₂N-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, NC-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-CH₂-, H₂N-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂N-C(=O)-CH₂-, H₃C-N(H)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-,





где * обозначает место присоединения указанных групп к остальной части молекулы;
 R^6 , R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или C_1 - C_6 -алкилгруппу,
 R^7 представляет собой атом водорода или галогена или HO -, $-CN$, C_1 - C_6 -алкокси-, C_1 - C_6 -алкил-, га-
 ло- C_1 - C_6 -алкил-, HO - C_1 - C_6 -алкил-, H_2N - C_1 - C_6 -алкил-, C_2 - C_6 -алкенил, 3-7-членный гетероциклоалкил-,
 $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)R^6$ или $-SR^6$ -группу;

X представляет собой $S(=O)_p$, O , NR^6 , $CR^{6a}R^{6b}$ или $C=CR^{6a}R^{6b}$;

r означает целое число 0, 1 или 2;

или его стереоизомер, или его соль, или их смесь.

2. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

N -циклопропил-4-{6-[(2-метоксифенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-
 b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

(RS)- N -циклопропил-2-метил-4-{8-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-6-(фенилсульфанил)
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-гидроксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метоксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-гидроксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метоксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(4-гидрокси-3-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(4-фтор-3-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(3-фтор-4-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-метилфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-гидроксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(2-метоксифенил)сульфанил]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пирида-
 зин-3-ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-
 ил}-2-метилбензамид,

N -циклопропил-2-метил-4-{6-фенокси-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-
 ил}бензамид,

4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-[(3-фторфенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-
 N -циклопропил-2-метилбензамид,

N -циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

N-циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(2-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{(цис/транс)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)сульфанил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-(8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-[(3-фторфенил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{{(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил}амино}-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(цис)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино)-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(транс)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино)-6-(фенилсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-4-(6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-{{(цис)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-(6-[(3-фторфенил)сульфанил]-8-{{(транс)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил}метил}амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(4-фторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 4-{6-анилино-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-метилфенил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(5-фтор-2-метилфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 4-{6-[(4-хлорфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{{(3-(диметиламино)пропил)амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{(2-(метилсульфонил)этил)амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 4-{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метил-1H-имидазо[1,2-b]ил)сульфанил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(1H-имидазол-2-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[4-(пиперазин-1-ил)фенокси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 трет-бутил-4-[4-{{(3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}окси)фенил}пиперазин-1-карбоксилат,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(3-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[8-{[(1,1-диоксидотетрагидрогифен-3-ил)метил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

дазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид, N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокс)-8-{{[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[8-{{(3,3-дифторциклобутил)метил}амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-4-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[8-[(2-гидроксипропил)амино]-6-(пиридин-2-илсульфанил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

4- $\{8-[(2\text{-цианоэтил})\text{амино}]-6-(3\text{-фторфенокси})\text{имидазо} [1,2\text{-b}]\text{пиридазин}-3\text{-ил}\}-N\text{-циклопропил}-2\text{-метилбензамид}$.

4- $\{6-[(4\text{-хлор-}2\text{-фторфенил)амино}]-8-[(2\text{-гидрокси-}2\text{-метилпропил)амино}]имидазо[1,2\text{-b}]пиридазин-3\text{-ил}\}$ -N-циклопропил-2-метилбензамид.

азо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{6-[(3,5-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{6-[(2,3-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидрокс-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{6-[(3-фтор-4-метоксифенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(4-метоксифенил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид.

4-{6-[(3-хлорфенил)амино]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-
N-никлопропил-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{{6-[(2,4-дифторфенил)амино]-8-[(2-гидроксис-2-метилпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}}-2-метилбензамид.

Н-циклопропил-4-{8-[(2-гидроксипропил)амино]-6-(пиридин-2-иламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{{6-[(4-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

Н-циклопропил-4-{8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-иламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4- $\{6-[(2\text{-фтор-4-метилфенил)сульфанил}]-8-[(2\text{-гидроксипропил)амино}]$ имидазо[1,2-*b*]]пиридазин-3-ил $\}-2\text{-метилбензамид}$.

пиридазин-3-ил}-2-метилпропамид.

N-циклопропил-4-{6-[(2-фтор-4-метилфенил)сульфанил]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

Н-циклопропил-4-{8-[(2-гидроксипропил)амино]-6-(пиридин-4-иламино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

N-циклопропил-4-{8-[(2-гидроксипропил)амино]-6-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]имидазо[1,2-b]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид,

пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

4-{6-амино-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид.

Н-циклопропил-4-{6-[(2-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

1-[[2-[[N-циклопропил-4-(6-{[(2-(гидроксиметил)фенил]амино}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-{6-[(3-фтор-5-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

4-{6-[(4-хлор-3-фторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил}-
N-циклопропил-2-метилбензамид.

1-циклопропил-2-метилбензамид,
N-циклопропил-4-{6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
ридазин-3-ил}-2-метилбензамид.

[illegible]

[illegible]

N-циклопропил-4- {6-[(4-фтор-3-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(5-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]ими-
 дазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-[(3-гидроксифенил)амино]имидазо[1,2-
 b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(3,4-дифторфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
 ридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(5-фтор-2-метилфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-b]
 пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(3-фтор-5-метилфенил)сульфанил]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(2,3-дифторфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
 ридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 4- {6-[(5-хлор-2-метилфенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -
 N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(3-фтор-5-метилфенокси)-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо[1,2-b]пири-
 дазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 4- {6-(циклопентиламино)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -N-цикло-
 пропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(3-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 4- {6-(циклопентилокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -N-цикло-
 пропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(5-гидрокси-2-метилфенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(4-фтор-2-метоксифенил)амино]-8-[(4,4,4-трифторбутил)амино]имидазо
 [1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[2-фтор-3-(метилсульфанил)фенокси]-8-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 4- {6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метил-N-
 (1-метилциклопропил)бензамид,
 4- {6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -N-(1-мето-
 ксциклопропил)-2-метилбензамид,
 N-(1-цианоциклопропил)-4- {6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
 ридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]
 пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 4- {6-(2-амино-5-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -N-
 циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4- {6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-илокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)ами-
 но]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(8-гидрокси-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]
 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4- {6-[(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-ил)окси]-8-[(3,3,3-трифторпропил)
 амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4- {6-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси]-8-[(3,3,3-трифтор-
 пропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4- {6-(3-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
 ридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-
 3-ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(4-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-
 ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(2-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-
 ил} -2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4- {6-(2-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пи-
 ридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-4- {6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]
 пиридазин-3-ил} -2-метилбензамид,

4-(6-{[4-(ацетиламино)пиридин-3-ил]окси}-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 4-{6-(2-амино-3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(2-фтор-6-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-{6-(4-метилфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(4-фтор-2-гидроксифенил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-[(3-гидроксипиридин-4-ил)амино]-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-{6-(1-фенилэтенил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил} бензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фтор-4-метоксибензил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фтор-4-метилбензил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 4-{6-(3-бромбензил)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{[2-(диметиламино)этил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(1H-пиразол-3-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]метил}амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{8-[(2,3-дигидроксипропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(2-метоксиэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{[3-(диметиламино)-3-оксопропил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(оксетан-3-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(1H-тетразол-5-илметил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{[2-(диметиламино)-2-метилпропил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[2-(пиперидин-1-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[2-(пирролидин-1-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[3-метил(метилкарбамоил)амино]пропил}амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 4-[8-{[2-(ацетиламино)этил]амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[3-(пиперидин-1-ил)пропил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{3-(пирролидин-1-ил)пропил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{3-(метилсульфонил)пропил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 4-[8-{{3-(ацетиламино)пропил}амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{2-(1Н-тетразол-5-ил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{{8-[(2,2-дифторэтил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{{4-(диметиламино)бутил}амино}-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{{6-(3-фторфенокси)-8-[(2,2,2-трифторэтил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{{2-(1Н-пиразол-1-ил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{2-(метилсульфонил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-{{2-(метилсульфонил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-{{2-(метилсульфонил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-{{2-(метилсульфонил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 4-{{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(3,4-дифторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 4-{{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(4-хлорфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 4-{{8-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 4-[6-(4-хлорфенокси)-8-{{2-(диметиламино)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-циклопропил-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[8-{{2-(диметиламино)этил}амино}-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-{{2-(диметиламино)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-[8-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-6-(пиридин-3-илокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-2-метил-4-{{8-(метиламино)-6-[2-(метиламино)фенокси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}бензамид,
 N-циклопропил-4-{{6-[(2-гидроксифенил)(метил)амино]-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-{{6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2-фтор-4-метоксифенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(3-фтор-4-метоксифенокси)-8-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,
 N-циклопропил-4-[6-(5-фтор-2-метилфенокси)-8-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид.

N-циклопропил-2-метил-4-(6-[2-(метиламино)фенокси]-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)бензамид,

N-циклопропил-4-(6-[(2-гидроксифенил)(метил)амино]-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[6-(3,4-дифторфенокси)-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-(6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]-8-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[6-(3-фторфенокси)-8-{[(1-метилазетидин-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,

N-циклопропил-4-[6-(2,3-дифторфенокси)-8-{[(1-метилазетидин-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метилбензамид,

4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-(2,3-дифторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,

4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-[(5-фторпиридин-3-ил)окси]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,

4-{8-[(азетидин-3-илметил)амино]-6-(5-фтор-2-метилфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,

4-{8-[(3-аминопропил)амино]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-N-циклопропил-2-метилбензамид,

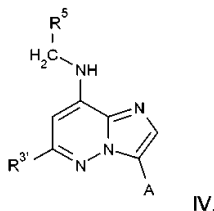
3-({3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)пропан-1-сульфоная кислота,

2-({3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-метилфенил]-6-(3-фторфенокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}амино)этансульфоная кислота,

N-(1-цианоциклопропил)-4-{6-(3-фторфенокси)-8-[(3,3,3-трифторпропил)амино]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-2-метилбензамид,

или его стереоизомер, или его соль, или их смесь.

3. Способ получения соединения по любому из пп.1, 2, где указанный способ включает взаимодействие между промежуточным соединением общей формулы IV



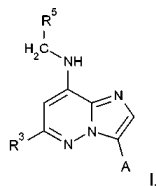
в которой A и R⁵ имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2, и R³ означает уходящую группу;

и соединением общей формулы IVa



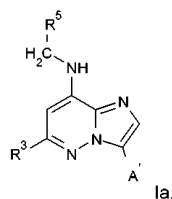
IVa,

в которой R³ имеет значение, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2, и Y является заместителем, который замещают в реакции сочетания, таким как атом водорода или группа борной кислоты или группа сложных эфиров борной кислоты, например, тем самым предоставляя соединение общей формулы I

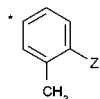


в которой A, R³ и R⁵ имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2.

4. Способ получения соединения по любому из пп.1, 2, при этом указанный способ включает взаимодействие между промежуточным соединением общей формулы Ia



в которой R^3 и R^5 имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1-2; и



A' означает

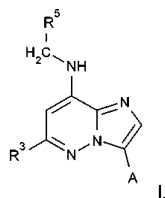
где * обозначает место присоединения указанной группы к остальной части молекулы и Z' представляет собой группу, выбранную из $-C(=O)OH$, $-C(=S)OH$, $-C(=O)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-C(=S)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$; и

соединением общей формулы Ib



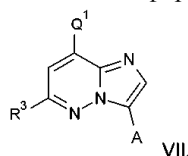
Ib,

в которой R^2 имеет значение, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2, тем самым предоставляя при снятии при необходимости защитных групп соединение общей формулы I



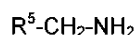
в которой R^3 , R^5 и A имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2.

5. Способ получения соединения по любому из пп.1, 2, при этом указанный способ включает взаимодействие между промежуточным соединением общей формулы VII



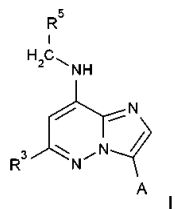
в которой R^3 и A имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2, и Q^1 означает уходящую группу,

и соединением общей формулы VIIa



VIIa,

в которой R^5 имеет значение, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2, тем самым предоставляя при снятии при необходимости защитных групп, соединение общей формулы I:



в которой R^3 , R^5 и A имеют значения, как определено для общей формулы I в любом из пп.1, 2.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1, 2, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или их смесь, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

7. Фармацевтическая комбинация, содержащая

одно или более соединений по любому из пп.1, 2, или их стереоизомер, или их фармацевтически приемлемую соль, или их смесь; и

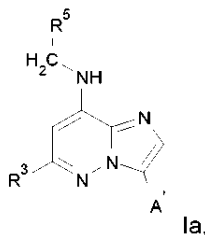
одно или более средств, выбранных из таксана, такого как Доцетаксел, Паклитаксел или Таксол; эпотилона, такого как Иксабепилон, Патупилон или Сагопилон; Митоксантрон; Преднизолон; Дексаметазон; Эстрамустин; Винбластин; Винкристин; Доксорубицин; Адриамицин; Идарубицин; Даунорубицин; Блеомицин; Этопозид; Циклофосфамид; Ифосфамид; Прокарбазин; Мелфалан; 5-Фторурацил; Ка-

печитабин; Флударабин; Цитарабин; Ага-С; 2-Хлор-2'-деоксиаденозин; Тиогуанин; антиандрогена, такого как Флутамид, Ципротерон ацетат или Бикалутамид; Бортезомиб; производного платины, такого как Цисплатин или Карбоплатин; Хлорамбуцил; Метотрексат и Ритуксимаб.

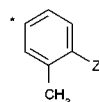
8. Применение соединения по любому из пп.1, 2, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси для профилактики или лечения заболевания; где указанное заболевание представляет собой заболевание неконтролируемого роста клеток, пролиферации и/или выживания, неадекватную клеточную иммунную реакцию или неадекватную клеточную воспалительную реакцию.

9. Применение соединения по любому из пп.1, 2, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания; где указанное заболевание представляет собой заболевание неконтролируемого роста клеток, пролиферации и/или выживания, неадекватную клеточную иммунную реакцию или неадекватную клеточную воспалительную реакцию.

10. Соединение общей формулы Ia

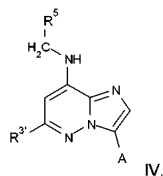


в которой R^3 и R^5 имеют значения, как определено для соединений общей формулы I в любом из пп. 1, 2, и A' означает



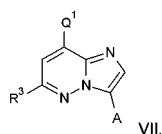
где * обозначает место присоединения указанной группы к остальной части молекулы; и Z' представляет собой группу, выбранную из $-C(=O)OH$, $-C(=S)OH$, $-C(=O)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-C(=S)O-(C_1-C_6\text{-алкил})$.

11. Соединение общей формулы IV



в которой A и R^5 имеют значения, как определено для соединений общей формулы I в любом из пп. 1, 2, и R^3 означает уходящую группу.

12. Соединение общей формулы VII



в которой A и R^3 имеют значения, как определено для соединений общей формулы I в любом из пп. 1, 2, и Q^1 представляет собой при необходимости защищенную NH_2 -группу или уходящую группу.

13. Применение соединения по п.10 для получения соединения общей формулы I.

14. Применение соединения по п.11 для получения соединения общей формулы I.

15. Применение соединения по п.12 для получения соединения общей формулы I.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2