



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011132118/15, 15.01.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
15.01.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.01.2009 US 61/145,448

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2013 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 10.07.2015 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2006132069 C1, 20.03.2008. WO2008057562 A1, 15.05.2008. WO2008083367 A2, 10.07.2008. ZHANG YX et al, AXL is a potential target for therapeutic intervention in breast cancer progression. Cancer Res. 2008 Mar 15;68(6):1905-15 онлайн [найдено 15.01.2014], найдено из Интернет <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339872>

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.08.2011

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/021275 (15.01.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/083465 (22.07.2010)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АПС-ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(72) Автор(ы):

ХОТОСИ Ясумити (US),  
ХОЛЛАНД Саша (US),  
ПАЙЯН Дональд Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):

РИДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)

## (54) ИНГИБИТОРЫ Axl ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ, УСТРАНЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩЕГО РАКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента. Вводят эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества. Ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]

циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлимую соль или N-оксид. Химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из: цисплатина, лапатиниба,

эрлотиниба, гемцитабина, доксорубицина, паклитаксела, цитарабина и доцетаксела. Способ позволяет повысить эффективность лечения рака,

уменьшить побочные эффекты. 4 з.п.ф-лы, 11 пр., 16 ил.

R U 2 5 5 5 3 2 6 C 2

R U 2 5 5 5 3 2 6 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**A61K 31/137** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011132118/15, 15.01.2010**(24) Effective date for property rights:  
**15.01.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**16.01.2009 US 61/145,448**(43) Application published: **27.02.2013** Bull. № 6(45) Date of publication: **10.07.2015** Bull. № 19(85) Commencement of national phase: **16.08.2011**(86) PCT application:  
**US 2010/021275 (15.01.2010)**(87) PCT publication:  
**WO 2010/083465 (22.07.2010)**

Mail address:

**197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT",  
M.V. Khmara**

(72) Inventor(s):

**KhOTOSI Jasumiti (US),  
KhOLLAND Sasha (US),  
PAJJaN Donal'd Dzh. (US)**

(73) Proprietor(s):

**RIDZhEL FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)**(54) **Axl INHIBITORS APPLICABLE IN COMBINATION THERAPY FOR PREVENTING, RELIEVING OR TREATING METASTATIC CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and aims at preventing, treating or managing cancer, preferentially metastatic cancer, in a patient. The method involves administering an effective amount of Axl inhibitor in a combination with an effective amount of one or more chemotherapeutic substance. The Axl inhibitor represents 1-(6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazin-3-yl)-N<sup>3</sup>-(7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-1H-

1,2,4-triazole-3,5-diamine in the form of a recovered stereoisomer or a mixture thereof, or in the form of a tautomer or a mixture thereof, or their pharmaceutically acceptable salt or N-oxide. The chemotherapeutic substance is specified in a group consisting of: cisplatin, lapatinib, erlotinib, gemcitabine, doxorubicine, paclitaxel, cytarabine and docetaxel.

EFFECT: method enables increasing the clinical effectiveness in cancer, reducing side effects.

5 cl, 11 ex, 16 dwg

## Область изобретения

Данное изобретение относится к комбинированным терапиям для предотвращения, устранения или лечения метастазирующего рака у пациента, имеющего рак, или пациента, имеющего другие пролиферативные заболевания или расстройства.

### 5 Предшествующий уровень техники

Все протеинкиназы, которые установлены к настоящему времени в человеческом геноме, делят высоко консервативный каталитический домен приблизительно на 300 аминокислот. Этот домен сложен в двудольную структуру, в которой находятся АТФ-связывающие и каталитические сайты. Сложность регулирования протеинкиназ  
10 допускает многие возможные механизмы ингибирования, включая конкуренцию с активирующими лигандами, модуляцию позитивных и негативных регуляторов, вмешательство в димеризацию белка и аллостерическое или конкурентное ингибирование в субстрате или сайтах связывания АТФ.

Axl (также известный как UFO, ARK и Tyro7; номера доступа нуклеотида NM\_021913  
15 и NM\_001699; номера доступа белка NP\_068713 и NP\_001690) является рецепторной протеинтирозинкиназой (РТК), которая включает С-концевой внеклеточный лиганд-связывающий домен и N-концевую цитоплазматическую область, содержащую каталитический домен. Внеклеточный домен Axl имеет уникальную структуру, которая сопоставима с дупликациями иммуноглобулина и фибронектина типа III и напоминает  
20 структуру молекул адгезии нервных клеток. Axl и его две близкородственные формы, Mer/Nyk и Sky (Tyro3/Rse/Dtk), известные под общим названием Tyro3 семейства РТК, связаны и стимулируются в разной степени одним и тем же лигандом, Gas6 (гены блокировки роста - 6), ~76 кДа секретируемый белок со значительной гомологией с регулятором коагулирующей системы, белок S. Было установлено, что в дополнение  
25 к связыванию с лигандами внеклеточный домен Axl подвержен гомофильным взаимодействиям, которые опосредуют агрегацию клеток, это привело к предположению, что одной важной функцией Axl может быть опосредование межклеточной адгезии.

Axl преимущественно экспрессирован в сосудистой системе как в эндотелиальных клетках (ЭК), так и клетках гладкой мускулатуры сосудов (VSMC от vascular smooth  
30 muscle cells), и в клетках миелоидного ростка, и также обнаружен в эпителиальных клетках молочной железы, хондроцитах, клетках Сертоли и нейронах. Некоторые функции, включая защиту от апоптоза, вызванного сывороточным голоданием, TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ , фактором некроза опухолей альфа) или вирусным белком E1A, а также миграция и клеточная дифференцировка приписываются передаче сигнала Axl в культуре  
35 клеток. Однако Axl -/- мыши не проявляют явного развивающегося фенотипа, и физиологическая функция Axl in vivo не четко доказана в литературе.

Ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов) ограничивается такими функциями, как заживление ран и женский репродуктивный цикл у здоровых взрослых людей. Этот физиологический процесс поглощается опухолями, таким образом,  
40 обеспечивая достаточное кровоснабжение, которое способствует росту опухоли и облегчает метастазирование. Нарушение регулирования ангиогенеза также является особенностью многих других заболеваний (например псориаза, ревматоидного артрита, эндометриоза и слепоты вследствие возрастной дегенерации желтого пятна (AMD от age-related macular degeneration), ретролентальной фиброплазии и диабета) и часто  
45 способствует прогрессированию или патологии состояния.

Также сообщалось о сверхэкспрессии Axl и/или его лиганда в большом разнообразии типов солидных опухолей, включая, но не ограничиваясь этим, карциному молочной железы, почки, эндометрия, яичника, щитовидной железы, немелкоклеточную карциному

легких и увеальную меланому, а также при миелоидном лейкозе. Кроме того, он обладает трансформирующей активностью в клетках NIH3T3 и 32D. Было показано, что снижение экспрессии Axl в опухолевых клетках блокирует рост солидных неоплазм у человека на *in vivo* модели ксенотрансплантата карциномы молочной железы MDA-MB-231.

- 5 Взятые вместе, эти данные позволяют предположить, что передача сигнала Axl может самостоятельно регулировать ангиогенез ЭК и рост опухоли и, таким образом, представляет собой новый класс мишени для разработки терапевтического лечения опухолей.

- 10 Экспрессия белков Axl и Gas6 повышающе регулируется в ряде других болезненных состояний, включая эндометриоз, сосудистое повреждение и болезнь почек, и передача сигнала Axl функционально участвует в последних двух показаниях. Передача сигнала Axl-Gas6 усиливает отклики тромбоцитов и участвует в образовании тромба. Таким образом, Axl потенциально может представлять собой терапевтическую мишень для
- 15 ряда разных патологических состояний, включая солидные опухоли, включая, но не ограничиваясь этим, карциному молочной железы, почки, эндометрия, яичника, щитовидной железы, немелкоклеточную карциному легких и увеальную меланому; жидкие опухоли, включая, но не ограничиваясь этим, лейкоз (особенно миелоидный лейкоз) и лимфому; эндометриоз, болезнь/повреждение сосудов (включая, но не ограничиваясь этим, рестеноз, атеросклероз и тромбоз), псориаз; нарушение зрения
- 20 вследствие дегенерации желтого пятна; диабетическую ретинопатию и ретролентальную фиброплазию; болезнь почек (включая, но не ограничиваясь этим, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и отторжение почечного трансплантата), ревматоидный артрит; остеопороз, остеоартрит и катаракту.

- Опубликованная заявка на патент США №20070213375, опубликованная заявка на
- 25 патент США №20080153815, опубликованная заявка на патент США №20080188454, опубликованная заявка на патент США №20080176847, опубликованная заявка на патент США №20080188455, опубликованная заявка на патент США №20080182862, опубликованная заявка на патент США №20080188474, опубликованная заявка на патент США №20080117789, опубликованная заявка на патент США №20090111816,
- 30 опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2007/0030680, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/045978, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/083353, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/0083357, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/083367, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/083354, опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2008/083356, опубликованная
- 35 заявка на патент РСТ № WO 2008/080134 и опубликованная заявка на патент РСТ № WO 2009/054864, которые включены сюда полностью путем ссылки на них, раскрывают соединения, которые пригодны в качестве ингибиторов Axl.

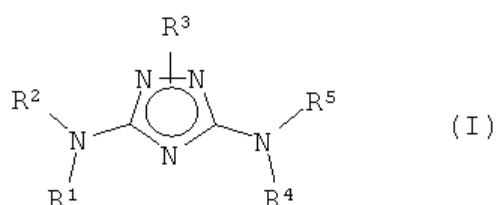
#### Сущность изобретения

- Данное изобретение относится к комбинированным терапиям, которые дают лучшие
- 40 терапевтические профили, чем распространенные монотерапии или другие комбинированные терапии, использующие ингибиторы Axl. Изобретение охватывает комбинированные терапии одного или более чем одного ингибитора Axl с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом, которые имеют по меньшей мере аддитивную эффективность или по меньшей мере аддитивный терапевтический эффект.
- 45 Предпочтительно изобретение относится к комбинированным терапиям, где терапевтическая эффективность больше аддитивной, например синергизм имеет место между ингибитором Axl и одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом при совместном введении. Предпочтительно такие комбинированные терапии также

уменьшают или устраняют нежелательные или неблагоприятные эффекты. В конкретных воплощениях комбинированные терапии по изобретению обеспечивают улучшенную общую терапию по сравнению с введением терапевтических веществ самих по себе. В конкретных воплощениях дозы действующих химиотерапевтических веществ могут  
 5 быть уменьшены или введены реже при использовании комбинированных терапий по изобретению, таким образом, увеличивая соблюдение пациентом схемы лечения, улучшая терапию и уменьшая нежелательные или неблагоприятные эффекты.

Следовательно, данное изобретение относится к комбинированным терапиям, предназначенным для предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно  
 10 метастатическим раком, у пациента, когда комбинированные терапии включают введение ингибитор Axl пациенту, нуждающемуся в этом, в сочетании с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом. А именно, данное изобретение относится к способам предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся  
 15 в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества.

В одном воплощении ингибитор Axl, используемый в комбинированных терапиях по изобретению, представляет собой соединение формулы (I):



где:

$R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, арила, аралкила,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  и  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга представляют собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила,  
 35 возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2);

45 или  $R^2$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, как описано выше, и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил и гетероарил независимо друг от друга возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила,

алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2);

или  $R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, как описано выше, и  $R^2$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил и гетероарил независимо друг от друга возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2);

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, гидроксилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного

гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероциклил;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила и возможно замещенного гетероарилалкинила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи, возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкениленовой цепи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиниленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из группы, состоящей из возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи, возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкениленовой цепи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиниленовой цепи;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или два  $R^{12}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкениленовой цепи; и

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкениленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

Согласно другому аспекту данного изобретения разработаны *in vivo* анализы для определения эффективности соединения формулы (I) в сочетании с одним или более



чем одним химиотерапевтическим веществом при предотвращении, лечении или управлении раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента.

Эти и другие аспекты изобретения станут очевидными после ссылки на следующее подробное описание изобретения. С этой целью конкретный патент и другие документы  
5 приведены здесь для более точного изложения разных аспектов данного изобретения. Каждый из этих документов включен сюда полностью путем ссылки на него.

#### Краткое описание Фигур

Фигура 1 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) на число макроскопических легочных метастаз на мышинной модели опухоли молочной железы  
10 4T1 метастатического рака.

Фигура 2 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) на число средних ( $\leq 2$  мм) макроскопических легочных метастаз на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 3 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) на число больших  
15 ( $> 3$  мм) макроскопических легочных метастаз на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 4 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) на число микроскопических метастаз в печени на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 5 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) в сочетании с химиотерапевтическим веществом (т.е. цисплатином) на объем первичной опухоли на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.  
20

Фигура 6 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) в сочетании с химиотерапевтическим веществом (т.е. цисплатином) на число микрометастаз в печени  
25 на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 7 показывает влияние ингибитора Ax1 (т.е. соединения A) в сочетании с химиотерапевтическим веществом (т.е. цисплатином) на число больших ( $> 3$  мм) метастаз в легком на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 8 показывает процент мышей с большими ( $> 3$  мм) метастазами после  
30 обработки с ингибитором Ax1 (т.е. соединением A) в сочетании с химиотерапевтическим веществом (т.е. цисплатином) на мышинной модели опухоли молочной железы 4T1 метастатического рака.

Фигура 9 показывает влияние ингибирования Ax1 на устойчивость к химиотерапии линии эпителиальных клеток рака молочной железы MCF10a-Slug.

Фигуры 10-16 показывают синергетический эффект применения соединения R428 в комбинации с гемцитабином, эрлотинибом, доцетакселом, паклитакселом, доксорубицином и цитарабином.  
35

#### Подробное описание изобретения

#### Определения

Как используются в описании и формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения:  
40

«Амино» относится к  $-NH_2$  радикалу.

«Карбокси» относится к  $-C(O)OH$  радикалу.

«Циано» относится к  $-CN$  радикалу.

«Нитро» относится к  $-NO_2$  радикалу.  
45

«Окса» относится к  $-O-$  радикалу.

«Оксо» относится к  $=O$  радикалу.

«Тиоксо» относится к  $=S$  радикалу.

«Алкил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из углеродных и водородных атомов, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода или от одного до шести атомов углерода, и который связан с остальной частью молекулы одинарной связью, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и подобные. В целях этого изобретения термин «низший алкил» относится к алкильному радикалу, имеющему от одного до шести углеродных атомов.

«Возможно замещенный алкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил.

«Алкенил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из углеродных и водородных атомов, содержащему по меньшей мере одну двойную связь, имеющему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и который связан с остальной частью молекулы одинарной связью, например этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и подобные.

«Возможно замещенный алкенил» относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил.

«Алкинил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из углеродных и водородных атомов, содержащему по меньшей мере одну тройную связь, возможно содержащему

по меньшей мере одну двойную связь, имеющему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и который связан с остальной частью молекулы одинарной связью, например этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и подобные.

5 «Возможно замещенный алкинил» относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C$   
 10  $(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила,  
 15 возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил.

20 «Неразветвленная или разветвленная алкиленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группировкой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и подобные. Алкиленовая  
 25 цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группировке посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группировке могут находиться на одном углероде в алкиленовой цепи или на двух углеродах в пределах цепи.

30 «Возможно замещенная неразветвленная или разветвленная алкиленовая цепь» относится к алкиленовой цепи, как определено выше, которая возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  
 35  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-  
 40 гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил.

«Неразветвленная или разветвленная алкениленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группировкой, состоящей исключительно

из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например этенилен, пропенилен, н-бутенилен и подобные. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством двойной связи или одинарной связи и к радикальной группировке посредством двойной связи или одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группировке могут находиться на одном углероде или на двух углеродах в пределах цепи.

«Возможно замещенная неразветвленная или разветвленная алкениленовая цепь» относится к алкениленовой цепи, как определено выше, которая возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил.

«Неразветвленная или разветвленная алкиниленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группировкой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например пропинилен, н-бутинилен и подобные. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группировке посредством двойной связи или одинарной связи. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группировке могут находиться на одном углероде или на двух углеродах в пределах цепи.

«Возможно замещенная неразветвленная или разветвленная алкиниленовая цепь» относится к алкиниленовой цепи, как определено выше, которая возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, гало, галоалкенила, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно

замещенный N-гетероцикл или возможно замещенный N-гетероарил.

«Арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, 6-14 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей этого изобретения арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую систему, и может включать спиро-кольцевые системы. Арильный радикал обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо арильного радикала. Для целей этого изобретения «арильный» радикал, как определено здесь, может не содержать колец, имеющих более 7 членов, и может не содержать колец, где два несмежных кольцевых атома соединены посредством атома или группы атомов (т.е. мостиковую кольцевую систему). Арильные радикалы включают, но не ограничиваются этим, арильные радикалы, происходящие от аценафтилена, антрацена, азулена, бензола, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулена, флуорена, аs-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена и фенантрена.

«Возможно замещенный арил» относится к арильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероциклалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероцикл или возможно замещенный N-гетероарил, каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^{22}$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

«Аралкил» относится к радикалу формулы  $-R_b-R_c$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и  $R_c$  представляет собой один или более чем один арильный радикал, как определено выше, например бензил, дифенилметил и подобные.

«Возможно замещенный аралкил» относится к аралкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь аралкильного радикала представляет собой

возможно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и каждый арильный радикал аралкильного радикала представляет собой возможно замещенный арильный радикал, как определено выше.

«Аралкенил» относится к радикалу формулы  $-R_d-R_c$ , где  $R_d$  представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и  $R_c$  представляет собой один или более чем один арильный радикал, как определено выше.

«Возможно замещенный аралкенил» относится к аралкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь аралкенильного радикала представляет собой возможно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и каждый арильный радикал аралкенильного радикала представляет собой возможно замещенный арильный радикал, как определено выше.

«Аралкинил» относится к радикалу формулы  $-R_e-R_c$ , где  $R_e$  представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и  $R_c$  представляет собой один или более чем один арильный радикал, как определено выше.

«Возможно замещенный аралкинил» относится к аралкинильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь аралкинильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и каждый арильный радикал аралкинильного радикала представляет собой возможно замещенный арильный радикал, как определено выше.

«Циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные, спиро или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, более предпочтительно от пяти до семи атомов углерода, и которые являются насыщенными или ненасыщенными и связаны с остальной частью молекулы одинарной связью. Для целей этого изобретения мостиковая кольцевая система представляет собой систему, где два несмежных кольцевых атома соединены посредством атома или группы атомов, где атом или группа атомов представляет собой мостиковый элемент. Примером мостикового циклоалкильного (одновалентного) радикала является норборнанил (также называемый бицикло[2.2.1]гептанилом). Для целей этого изобретения немостиковая кольцевая система представляет собой систему, которая не содержит мостикового элемента, как описано выше. Для целей этого изобретения конденсированная кольцевая система представляет собой систему, где два соседних кольцевых атома соединены посредством атома или группы атомов. Примером конденсированного циклоалкильного (одновалентного) радикала является декагидронафталинил (также называемый декалинилом). Для целей этого изобретения спиро-кольцевая система представляет собой систему, где два кольца соединены через один углеродный (четвертичный) атом. Примером спиро циклоалкильного (одновалентного) радикала является спиро[5.5]ундеканил. Моноциклические циклоалкильные радикалы не включают спиро, конденсированные или мостиковые циклоалкильные радикалы, но включают, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают конденсированные, спиро или мостиковые циклоалкильные радикалы, например  $C_{10}$  радикалы, такие как адамантанил (мостиковый) и декалинил (конденсированный), и  $C_7$  радикалы, такие как бицикло[3.2.0]гептанил (конденсированный), норборнанил и норборненил (мостиковые), а также замещенные полициклические радикалы, например замещенные  $C_7$  радикалы, такие

как 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил (мостиковый), и подобные.

«Возможно замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил, и каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

«Циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_g$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и  $R_g$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Возможно замещенный циклоалкилалкил» относится к циклоалкилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь циклоалкилалкильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и циклоалкильный радикал циклоалкилалкильного радикала представляет собой возможно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Циклоалкилалкенил» относится к радикалу формулы  $-R_dR_g$ , где  $R_d$  представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и  $R_g$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Возможно замещенный циклоалкилалкенил» относится к циклоалкилалкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь циклоалкилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и циклоалкильный радикал циклоалкилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Циклоалкилалкинил» относится к радикалу формулы  $-R_eR_g$ , где  $R_e$  представляет собой алкиниленовый радикал, как определено выше, и  $R_g$  представляет собой

циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Возможно замещенный циклоалкилалкинил» относится к циклоалкилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь циклоалкилалкильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и циклоалкильный радикал циклоалкилалкильного радикала представляет собой возможно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

«Гало» относится к брому, хлору, фтору или йоду.

«Галоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним гало-радикалом, как определено выше, например трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-бромэтил и подобные.

«Галоалкенил» относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним гало-радикалом, как определено выше.

«Галоалкинил» относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним гало-радикалом, как определено выше.

«Гетероциклил» относится к стабильному радикалу 3-18-членной неароматической кольцевой системы, который содержит от одного до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если не установлено иное особенно в описании, то гетероциклильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать спиро или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильном радикале могут быть необязательно окисленными; атом азота может быть необязательно

кватернизованным; и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры мостикового гетероциклила включают, но не ограничиваются этим, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.2]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.3.1]нонанил, диазабицикло[3.2.2]нонанил и оксазабицикло[2.2.1]гептанил. «Мостиковый N-гетероциклил» представляет собой мостиковый гетероциклил, содержащий по меньшей мере один азот, но который возможно содержит до четырех дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S. Для целей этого изобретения немостиковая кольцевая система является системой, где два несмежных кольцевых атома не связаны посредством атома или группы атомов. Примеры гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются этим,

диоксоланил, 1,4-дiazепанил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, октагидро-1H-пирроло[3,2-d]пиридинил, октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридинил, октагидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинил, октагидропирроло[3,4-c]пирролил, октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тиенил[1,3]дитианил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, азетидинил, октагидропирроло[3,4-c]пирролил, октагидропирроло[3,4-b]пирролил, декагидропиразино[1,2-a]азепанил, азепанил, азабицикло[3.2.1]октил и 2,7-дiazаспиро[4.4]нонанил.

«Возможно замещенный гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним



заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{21}$ -OR<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -OC(O)-R<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^{21}$ -C(O)R<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -C(O)OR<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^{21}$ -N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>,  $-R^{21}$ -C(=NR<sup>20</sup>)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^{21}$ -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>20</sup> (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}$ -S(O)<sub>p</sub>R<sup>20</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{21}$ -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, где каждый R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два R<sup>20</sup> вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил, и каждый R<sup>21</sup> независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

«N-гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения N-гетероциклильного радикала к остальной части молекулы может находиться на атоме азота в N-гетероциклильном радикале или на углероде в N-гетероциклильном радикале.

«Возможно замещенный N-гетероциклил» относится к N-гетероциклилу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, как определено выше для возможно замещенного гетероциклила.

«Гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_h$ , где R<sub>b</sub> представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R<sub>h</sub> представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и когда гетероциклил является азотсодержащим гетероциклилом, то гетероциклил может быть присоединен к алкиленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероциклилалкил» относится к гетероциклилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероциклилалкенил» относится к радикалу формулы  $-R_dR_h$ , где R<sub>d</sub> представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R<sub>h</sub> представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и когда гетероциклил является азотсодержащим гетероциклилом, то гетероциклил может быть присоединен к алкениленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероциклилалкенил» относится к гетероциклилалкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь гетероциклилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероциклил ал кинил» относится к радикалу формулы  $-R_eR_h$ , где  $R_e$  представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и  $R_h$  представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и когда гетероциклил является азотсодержащим гетероциклилом, то гетероциклил может быть присоединен к алкиниленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероциклилалкинил» относится к гетероциклилалкинильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь гетероциклилалкинильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкинильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо гетероарильного радикала. Для целей этого изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, которая может включать спиро или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окисленными, и атом азота может быть необязательно кватернизованным. Для целей этого изобретения ароматическому кольцу гетероарильного радикала не требуется содержать гетероатом при условии, что одно кольцо гетероарильного радикала содержит гетероатом. Например бензоконденсированные гетероциклилы, такие как 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, рассматриваются как «гетероарилы» для целей этого изобретения. За исключением полициклических гетероариллов, содержащих более 14 кольцевых атомов, как определено ниже, «гетероарильный» радикал, как определено здесь, может не содержать колец, имеющих более 7 членов, и может не содержать колец, где два несмежных члена связаны посредством атома или группы атомов (т.е. мостиковую кольцевую систему). Примеры гетероарильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, бензо[b]азепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепинил, циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, такой как 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 7',8'-дигидро-5'H-спиро[[1,3]диоксолан-2,6'-хинолин]-3'-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинил, 3',4'-дигидроспиро[циклобутан-1,2'-пиридо

[3,2-b][1,4]оксазинил, дигидропиридооксазинил, такой как 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил, дигидропиродотиазинил, такой как 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]тиазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-с]пиридинил, фуропиримидинил, фуропиридазинил, фуропиразинил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, имидазопиридазинил, имидазопиразинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолинил (изохинолил), индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидробензо[h]хиназолинил, 3'-оксо-3',4'-дигидроспиро[циклобутан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин]ил, 7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, фенантридинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил (пиридил), пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил (пиридазил), пирролил, пирролопиримидинил, пирролопиридазинил, пирролопиразинил, 2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинонил, 1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинонил, пирролопиридинил, такой как 1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[b]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-с]азепинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиенопиримидинил (например тиено[3,2-d]пиримидинил), тиено[2,3-с]пиридинил, тиенопиридазинил, тиенопиразинил и тиофенил (тиенил).

«Возможно замещенный гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-

гетероцикл или возможно замещенный N-гетероарил, и каждый R<sup>21</sup> независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

«N-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения N-гетероарильного радикала к остальной части молекулы может находиться на атоме азота в N-гетероарильном радикале или на атоме углерода в N-гетероарильном радикале.

«Возможно замещенный N-гетероарил» относится к N-гетероарилу, как определено выше, который возможно замещен одним или более чем одним заместителем, как определено выше для возможно замещенного гетероарила.

«Полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов» относится к радикалу 15-20-членной кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до четырнадцати атомов углерода, от одного до восьми гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Радикал «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо радикала «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов». Для целей этого изобретения радикал «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» может представлять собой бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или спиро кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в радикале «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» могут быть необязательно окисленными, и атом азота также может быть необязательно кватернизованным. Для целей этого изобретения ароматическому кольцу радикала «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» не требуется содержать гетероатом при условии, что одно кольцо радикала «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» содержит гетероатом. Примеры радикалов «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов» включают, но не ограничиваются этим, 6,7-дигидро-5H-бензо [6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо [6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 5,7,8,9-тетрагидроспиро [циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ил, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ил.

Подразумевается, что «возможно замещенный полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов» включает радикалы «полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов», как определено выше, которые возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного

аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2), где каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{20}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, необязательно могут образовывать возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил, и каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

«Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_i$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и  $R_i$  представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил является азотсодержащим гетероарилом, то гетероарил может быть присоединен к алкиленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероарилалкил» относится к гетероарилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гетероарилалкенил» относится к радикалу формулы  $-R_dR_i$ , где  $R_d$  представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и  $R_i$  представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил является азотсодержащим гетероарилом, то гетероарил может быть присоединен к алкениленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероарилалкенил» относится к гетероарилалкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь гетероарилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкенильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гетероарилалкинил» относится к радикалу формулы  $-R_eR_i$ , где  $R_e$  представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и  $R_i$  представляет собой

гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил является азотсодержащим гетероарилом, то гетероарил может быть присоединен к алкиниленовой цепи через атом азота.

«Возможно замещенный гетероарилалкинил» относится к гетероарилалкинильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь гетероарилалкинильного радикала представляет собой возможно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкинильного радикала представляет собой возможно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним гидроксидным радикалом (-ОН).

Для определенных химических групп, упомянутых здесь, может быть приведено сокращенное обозначение, указывающее общее число атомов углерода, которые должны находиться в указанной химической группе. Например, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>алкил описывает

алкильную группу, как определено ниже, имеющую всего от 7 до 12 атомов углерода, и C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкилалкил описывает циклоалкилалкильную группу, как определено ниже, имеющую всего от 4 до 12 атомов углерода. Общее число углеродов в сокращенном обозначении не включает углероды, которые могут находиться в заместителях описанной группы.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение с подходящей степенью чистоты из реакционной смеси и приготовление лекарственной формы в действующем терапевтическом средстве.

«Пациент» означает млекопитающее, у которого был диагностирован рак и/или метастатический рак, или который предрасположен к метастатическому раку вследствие наличия рака.

«Млекопитающее» означает любое позвоночное животное класса млекопитающих. Люди и домашние животные, такие как кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики и подобные особенно находятся в центре внимания.

Предпочтительно для целей этого изобретения млекопитающее является приматом (например обезьяной, павианом, шимпанзе и человеком) и более предпочтительно млекопитающее является человеком.

«Возможный» или «возможно» означает, что последовательно описанные явления или обстоятельства могут произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное явление или обстоятельство имеет место, и случаи, при которых этого не происходит. Например «возможно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть замещен или не замещен, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещения. Однако когда первая функциональная группа описана как «возможно замещенная», и в свою очередь заместители на первой функциональной группе также являются «возможно замещенными» и так далее, то для целей этого изобретения такие повторения для радикала, который возможно замещен, ограничиваются тремя. Таким образом, группы, описанные как заместители в третьем повторении, сами по себе возможно не замещены. Например, если здесь группа R определена как «возможно замещенный арил» (первое повторение) и возможные заместители для «возможно замещенного арила» включают «возможно замещенный гетероарил» (второе повторение) и возможные заместители для «возможно замещенного гетероарила» включают «возможно замещенный циклоалкил» (третье повторение), то возможные заместители на циклоалкиле могут

быть не замещены.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает без ограничения любое вспомогательное вещество, носитель, эксципиент, способствующее скольжению вещество, подслащивающее вещество, разбавитель, консервант, краситель/  
 5 окрашивающее вещество, усилитель вкуса и аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающее вещество, диспергирующее вещество, суспендирующее вещество, стабилизатор, изотоническое вещество, растворитель или эмульгатор, которые одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки как приемлемые для использования человеком или  
 10 домашними животными.

«Фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения как кислоты, так и основания.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований,  
 15 которые не биологически, не иным образом не желательны, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота,  
 20 аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламная кислота, додецилсульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-  
 25 гидроксидэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая  
 30 кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая  
 35 кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и подобные.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем  
 40 солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не биологически, не иным образом не желательны. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа,  
 45 цинка, меди, марганца, алюминия и подобные. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе

замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтаноламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтаноламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и подобные. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

«Фармацевтическая композиция» относится к препарату соединения формулы (I) или препарату химиотерапевтического вещества, описанного здесь, и общепринятому в данной области средству доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такое средство включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или эксципиенты.

«Терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству терапевтического вещества, которого достаточно для разрушения, модифицирования, регулирования или удаления метастатической раковой ткани. Терапевтически эффективное количество может относиться к количеству терапевтических веществ достаточно для замедления или сведения к минимуму распространения метастатического рака. Терапевтически эффективное количество может также относиться к количеству терапевтического вещества, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении или управлении метастатическим раком. Кроме того, терапевтически эффективное количество в отношении ингибитора Ax1 комбинированных терапий по изобретению означает такое количество ингибитора Ax1 в сочетании с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении или управлении метастатическим раком, включая улучшение симптомов, связанных с метастатическим раком. Используемый применительно к количеству ингибитора Ax1, термин может включать количество, которое улучшает общее лечение, снижает или устраняет нежелательные эффекты, увеличивает терапевтическую эффективность или дает синергический эффект с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом, используемым в комбинированных терапиях по изобретению.

«Профилактически эффективное количество» относится к такому количеству профилактического вещества, которого достаточно для предотвращения метастатического рака. Профилактически эффективное количество может относиться к количеству профилактического вещества достаточно для предотвращения метастатического рака у пациента, включая, но не ограничиваясь этим, тех пациентов, которые предрасположены к раку или прежде подвергались действию канцерогенных веществ. Профилактически эффективное количество может также относиться к количеству профилактического вещества, которое обеспечивает профилактическую пользу при предотвращении метастатического рака. Кроме того, профилактически эффективное количество в отношении ингибитора Ax1 комбинированных терапий по изобретению означает такое количество ингибитора Ax1 в сочетании с другими химиотерапевтическими веществами, которое обеспечивает профилактическую пользу при предотвращении метастатического рака. Используемый применительно к количеству ингибитора Ax1, термин может включать количество, которое улучшает общую профилактику или увеличивает профилактическую эффективность, или дает синергический эффект с другим профилактическим или терапевтическим веществом.



Как используются здесь, термины «управлять», «управляющий» и «управление» относятся к положительным эффектам, которые пациент получает от комбинированной терапии по изобретению, которая не дает в результате излечение от метастатического рака. В конкретных воплощениях комбинированная терапия по изобретению  
5 «управляет» метастатическим раком, чтобы предотвратить прогрессирование или ухудшение метастатического рака.

Как используются здесь, термины «предотвратить», «предотвращающий» и «предотвращение» относятся к предупреждению распространения или возникновения метастатического рака у пациента.

10 Как используются здесь, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к ликвидации, устранению, модифицированию или регулированию метастатического рака, что является результатом комбинированной терапии по изобретению. В конкретных воплощениях подобные термины относятся к уменьшению до минимума или замедлению распространения метастатического рака.

15 Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более чем один центр асимметрии и могут таким образом приводить к энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как {R}- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все  
20 подобные возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены при использовании хиральных синтонов или хиральных реагентов, или в ходе разделения с использованием обычных методик, таких как ВЭЖХ с использованием хиральной колонки. Когда соединения, описанные здесь, содержат олефиновые двойные связи или  
25 другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Подобным образом также подразумевается, что включены все таутомерные формы.

«Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же самых атомов, связанных теми же самыми связями, но имеющему разные трехмерные структуры,  
30 которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает разные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы представляют собой неналагающиеся зеркальные изображения друг друга.

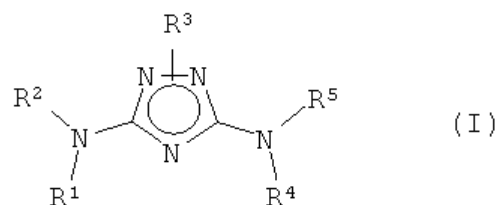
«Таутомер» относится к сдвигу протона от одного атома молекулы к другому атому той же самой молекул. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

«Атропоизомеры» представляют собой стереоизомеры, полученные в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, когда барьер вращения достаточно высок, чтобы позволить выделить конформеры (Eliel, E.L.; Wilen, S.H. Stereochemistry  
40 of Organic Compounds; Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 14). Атропоизомерия имеет большое значение, так как вносит элемент хиральности при отсутствии стереогенных атомов. Подразумевается, что изобретение охватывает атропоизомеры, например, в случаях ограниченного вращения вокруг одинарных связей, происходящего в структуре ядра триазола, атропоизомеры также возможны и также в частности включены в  
45 соединения по изобретению.

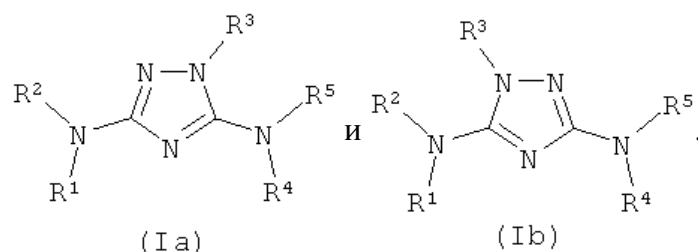
Протокол химических наименований и структурные диаграммы, используемые здесь, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы ИЮПАК, согласно которой соединения формулы (I) называются здесь как производные структуры

центрального ядра, т.е. структуры триазола. Для используемых здесь сложных химических названий замещающая группа называется до группы, к которой она присоединена. Например циклопропилэтил включает этильный остов с циклопропильным заместителем. На диаграммах химических структур все связи обозначены за исключением некоторых атомов углерода, которые, как предполагается, связаны с достаточным для заполнения валентности числом атомов водорода.

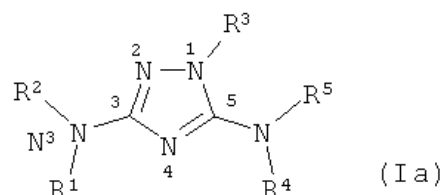
Для целей этого изобретения подразумевается, что изображение связи присоединения заместителя  $R^3$  к исходной триазольной группировке в формуле (I), как показано ниже:



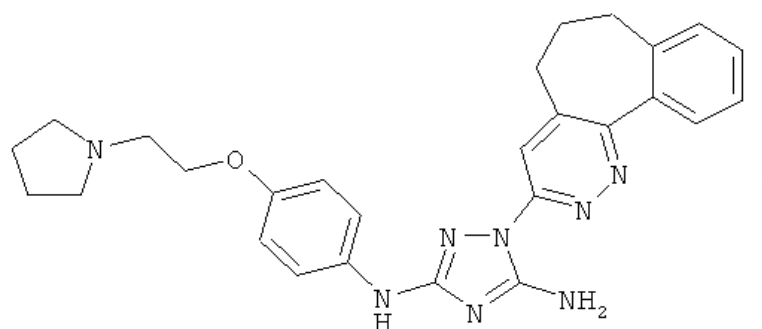
15 включает только два региоизомера, показанных ниже, т.е. соединения формулы (Ia) и (Ib):



Система нумерации кольцевых атомов в соединениях формулы (Ia) показана ниже:

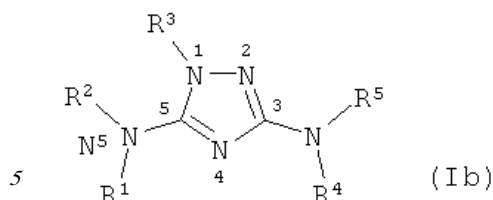


30 Например соединение формулы (Ia), где каждый  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил и  $R^3$  представляет собой 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазан-3-ил; т.е. соединение следующей формулы:



названо здесь 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамином.

Система нумерации кольцевых атомов в соединениях формулы (Ib) показана ниже:



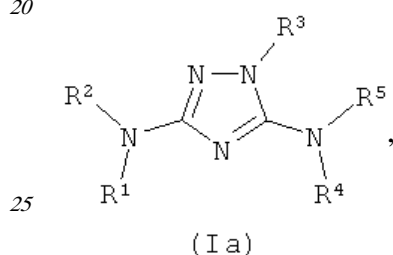
Соединения формулы (Ib) аналогично названы здесь.

Воплощения изобретения

Среди разных аспектов изобретения, как изложено здесь, конкретные воплощения являются предпочтительными.

10 В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком у пациента, согласно которому вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, ингибитор Ax1 представляет собой соединение формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

В этом воплощении одно предпочтительное воплощение является таким, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются такими, как описано в Сущности изобретения для соединений формулы (I), в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

30 Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо друг от друга представляют собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (где t представляет собой 1 или 2); и R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, каждый R<sup>6</sup>, каждый R<sup>7</sup>, каждый R<sup>8</sup>, каждый R<sup>9</sup>, каждый R<sup>10</sup>, каждый R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

каждый  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероциклл;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь; и

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга представляют собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного

гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia) представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(5',5'-диметил-6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше,  $R^2$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2);  $R^3$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил и гетероарил независимо друг от друга возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ , каждый  $R^8$ , каждый  $R^9$ , каждый  $R^{10}$ , каждый  $R^{11}$ , каждый  $R^{12}$ , каждый  $R^{13}$  и каждый  $R^{14}$  являются

такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

каждый  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероциклил;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{12}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый  $R^{14}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

каждый  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]

пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (где t представляет собой 1 или 2);

каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> и -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероциклил;

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R<sup>10</sup> представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два R<sup>12</sup> вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероцикпил или возможно замещенный N-гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый  $R^{14}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, 4,5-дигидро-1Н-бензо[b]азепин-2(3Н)-он-8-ила, бензо[d]имидазолила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-d]азепин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-с]азепин-3-ила,

5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, бензо[b]тиофенила, тиено[3,2-d]пиримидинила и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[b]пиридин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного



гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-диметокси-хиназолин-4-ил)- $N^3$ -(5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)- $N^3$ -(5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)- $N^3$ -(5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)- $N^3$ -(5',5'-диметил-6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше,  $R^2$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил и гетероарил независимо друг от друга возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно

замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$

представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет

собой 1 или 2);  $R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}$

$-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$   
 (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9$   
 $-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$   
 5 ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 1 или 2) и  $-R^9-S$   
 $(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ ,  
 10 каждый  $R^8$ , каждый  $R^9$ , каждый  $R^{10}$ , каждый  $R^{11}$ , каждый  $R^{12}$ , каждый  $R^{13}$  и каждый  $R^{14}$  являются такими, как описано выше для соединений формулы (I).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

15  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга представляют собой водород;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$   
 20 и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероцикл;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  
 40  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или два  $R^{12}$   
 45 вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероцикл или возможно замещенный N-гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно

замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый  $R^{14}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как

$R^2$  представляет собой арил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероциклалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из фенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероциклалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет

сбой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, гало, галоалкила, циано и возможно замещенного гетероциклила, где возможно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила, декагидропиразио[1,2-а]азепинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-б]пирролила, октагидропирроло[3,2-с]пиридинила, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонанила и азетидинила; каждый независимо возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)OR^6$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$ , алкила, гало, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-б]пиридин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, арила, гало и  $-R^9-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

$N^3$ -(4-(4-циклогексанилпиперазин-1-ил)фенил)-1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-пиперидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-(индолин-2-он-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(4-циклопентил-2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-цианофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(3-(диэтиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(4-(бицикло

[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10 1-(6,7-дигидро-5Н-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(циклогексил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

15 1-(6,7-дигидро-5Н-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(циклогексил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-хлор-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-трифторметил-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-9,10-диметоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30 1-(6,7-дигидро-5Н-9,10,11-триметоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил-азепан-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-N-метилпиперидин-4-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидинил)пиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(5-пропилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(декагидропиразиано[1,2-а]азепин-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(5-циклопентилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-  
5 (пирролидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил-азепан-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(1-метилоктагидропирроло[3,4-б]пиррол-5-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(N-метилциклопентиламино)пиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(дипропиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(1-пропилоктагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(N-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(трет-  
25 бутилоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(5-  
30 циклогексилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(метилпиперидин-4-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-метил-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-циклопентилпиперазинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-N-метилпиперидин-4-илпиперазинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(N-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-метил-4-(4-(N-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-((S)-3-(пирролидин-1-илметил)пирролидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидинилметил)пиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-((4aR,8aS)-декагидроизохинолин-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(октагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-9-хлор-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-9-хлор-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(N-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-иодфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(3-(3R)-диметиламинопирролидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-метил-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;



1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(4-фенил-6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-б]пиридин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(4-фенил-6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-б]пиридин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(1-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперидин-4-илфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(1-циклопропилметилпиперидин-4-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(1-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперидин-4-илфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(4-фенил-6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-б]пиридин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, алкила, гетероциклилалкенила, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> и -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, арила, гало и -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>.

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(циклопентил)пиперазин-1-илкарбонил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((2-пирролидин-1-илэтил)аминокарбонил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-ил)этоксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((2-

(диметиламино)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(метокси)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

5 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(пирролидин-1-ил)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)карбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

15 1-(6,7-дигидро-5H-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N-(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(N-метилциклопентиламино)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(N-метилпиперидин-4-ил-N-метиламино)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-((N-бутил-N-ацетоамино)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

25 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(пиперидин-1-ил)пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(пирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(3-диметиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(3-диэтиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-метилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-изопропилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-6H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N-(4-(морфолин-4-

илпроп-1-енил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N-(4-(1-метилпиперидин-3-ил-окси)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как

изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, гало, галоалкила, циано и возможно замещенного гетероциклила, где возможно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила,

декагидропиразиано[1,2-а]азепинила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-б]пирролила, октагидропирроло[3,2-с]пиридинила, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонанила и азетидинила; каждый независимо возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-R^9-OR^8$ ,

$-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)OR^6$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$ , алкила, гало, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, арила, гало и  $-R^9-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как

изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(N-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперазинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как

изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, алкила, гетероциклилалкенила,

$-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C$

$(O)N(R^{12})_2$  и  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы,

состоящей из алкила, арила, гало и  $-R^9-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (1a), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ил)- $N^3$ -(4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (1a), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, гало, галоалкила, циано и возможно замещенного гетероциклила, где возможно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила, декагидропиразиано[1,2-a]азепинила, октагидропирроло[3,4-c]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-b]пирролила, октагидропирроло[3,2-c]пиридинила, 2,7-дiazаспино[4.4]нонанила и азетидинила; каждый независимо возможно замещен

одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)OR^6$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$ , алкила, гало, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-c]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-c]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-c]пиридазин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, арила, гало и  $-R^9-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (1a), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(7-метил-6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-c]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(N-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(7-метил-6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-c]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-((2)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ил)- $N^3$ -(4-(4-1H-метилпиперазинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-((Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-диэтиламинопиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-c]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-c]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-c]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-  
5 (пирролидинилметил)пиперидинил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-((4aR,8aS)-  
-декагидроизохинолин-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(октагидро-  
1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

10 Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним  
заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало, алкила, гетероциклилалкенила,  
15 -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C  
(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> и -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>; и

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-  
3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]  
20 пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый  
возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы,  
состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно  
замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно  
замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного  
25 гетероарила, возможно замещенного гетероциклила, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>  
)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,  
-R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (где t представляет  
30 собой 1 или 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (где  
t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как  
изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(7-метил-6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(2-  
35 (пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-((Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1Н-  
1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как  
изложено выше:

40 R<sup>2</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный заместителем, выбранным из  
группы, состоящей из возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно  
замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]  
45 пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый  
возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы,  
состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно  
замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно

замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  
 5  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2);

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$   
 15 и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероцикл;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь; и

$R^{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, алкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила.

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как  
 35 изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-((5-фториндолин-2-он-3-ил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-((4-циклопентилпиперазинил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(4-((4-изопропилпиперазинил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(3-фтор-4-(изоиндолин-

2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга представляют собой водород;

$R^2$  представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где t представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2); и каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ , каждый

$R^8$ , каждый  $R^9$ , каждый  $R^{12}$ , каждый  $R^{13}$  и каждый  $R^{14}$  являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как

5

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

15

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(азетидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

20

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-диэтиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

25

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-циклопентиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(2-(S)-метилоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(2-(S)-карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

35

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(8-диэтиламиноэтил-9-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(3-(S)-фторпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(2-(S)-метилпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(3-(R)-гидроксипирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^3$ -(7-(2-(R)-



метилпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(S)-гидрокси-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-  
5 триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(R)-фтор-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-циклогексиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-  
15 диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-циклопропиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-  
20 диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(тетрагидрофуран-2-илметил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-циклобутиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(циклопропилметил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(диэтиламино)этил)метиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-  
35 диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(диметиламино)этил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(карбоксиметил)

амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(ацетиамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((1S)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6)7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-бромфенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-

диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин;а;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-

диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо друг от друга представляют собой водород;

R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S

$(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2);

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ , каждый  $R^8$ ,

каждый  $R^9$ , каждый  $R^{12}$ , каждый  $R^{13}$  и каждый  $R^{14}$  являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia); и

каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ , каждый  $R^8$ , каждый  $R^9$ , каждый  $R^{10}$ , каждый  $R^{11}$ , каждый  $R^{12}$ , каждый  $R^{13}$  и каждый  $R^{14}$  являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, 4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-он-8-ила, бензо[d]имидазолила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-d]азепин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-d]азепин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[d][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, бензо[b]тиофенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),

$-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как изложено выше:

$R^2$  выбран из группы, состоящей из пиридинила и пиримидинила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(бицикло  
[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-циклопентил-  
1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-  
метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-  
метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(пиридин-3-ил)-  
1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(6-аминопиридин-  
3-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-аминофенил)  
пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-цианофенил)  
пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(бензо[d][1,3]  
диоксол-6-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-  
метилсульфонамидилфенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(2-  
диэтиламинометил)пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-  
диэтиламинопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(N-  
метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-  
3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(пирролидин-  
1-ил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-пиперидин-  
1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(бицикло  
[2.2.1]гептан-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-  
(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-  
диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-пиперидин-  
1-ил)-пропенилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(пиперидин-  
1-ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-  
диметиламинопиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-



диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(4-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-((4-пиперидин-1-илпиперидин-1-ил)карбонил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(3-(S)-метил-4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ia), как

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо друг от друга представляют собой водород;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из 4,5-дигидро-1Н-бензо[б]азепин-2(3Н)-он-8-ила, бензо[д]имидазола, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-д]азепин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-с]азепин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б]оксепин-7-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[д]оксазол-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ила, бензо[б]тиофенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[б]пиридин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (где t представляет собой 1 или 2); и

R<sup>3</sup> представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-д]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-д]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[б]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро

[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино [4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4,5-дигидро-1Н-бензо[b]азепин-2(3Н)-он-8-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(диметиламиноэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-d]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина, соединения №31, 1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(диметиламиноэтил)-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил))-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(диметиламиноэтил)-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил))-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N-(2-(1-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)оксометил)бензо[b]тиофен-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-с]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[б]пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-циклопентил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(6-циклопентил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

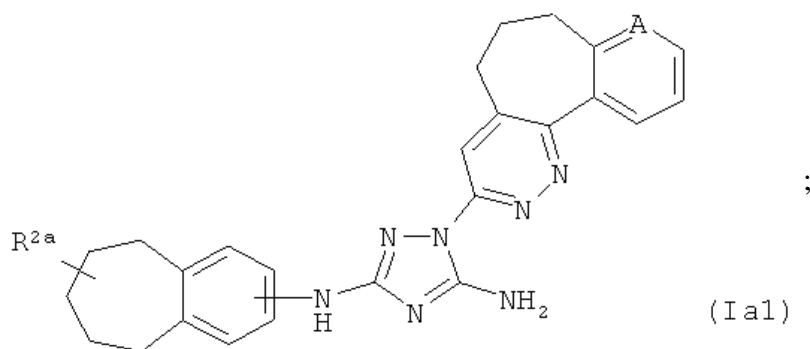
1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((S)-7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[б]пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина

и  
1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(2-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ia), как изложено выше, представляет собой соединение формулы (Ia1):



где:

А представляет собой =C(H)- или =N-;

каждый R<sup>2a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub> и -N(R<sup>12a</sup>)C(O)R<sup>12a</sup>,

или R<sup>2a</sup> представляет собой N-гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало и -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>,

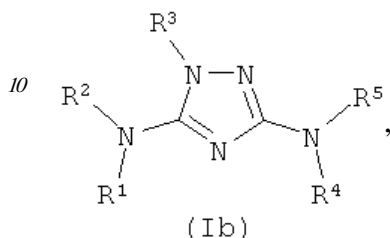
каждый R<sup>12a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила; и

$R^{21}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи или возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль.

Из воплощений применения соединения формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, в способах по изобретению другое воплощение является таким, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как описано выше в Сущности изобретения для соединений формулы (I), в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше,  $R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга представляют собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2); и  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , каждый  $R^6$ , каждый  $R^7$ , каждый  $R^8$ , каждый  $R^9$ , каждый  $R^{10}$ , каждый  $R^{11}$  и  $R^{12}$  являются такими, как описано выше в Сущности изобретения.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

каждый  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-

гетероцикл;ли;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь; и

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ .

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга представляют собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[6]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ib), как изложено выше, представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(5,7,8,9-тетрагидроспиро-[циклогепта[b]пиридин-6,2'[1,3]диоксолан]-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^2$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где арил и гетероарил

независимо друг от друга возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероциклалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга представляют собой водород;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, гидроксиалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  и  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероарил или возможно замещенный N-гетероцикл;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый  $R^{10}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и  $-OR^8$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галоалкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила, или два  $R^{12}$  вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют возможно замещенный N-гетероциклил или возможно замещенный N-гетероарил;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый  $R^{14}$  представляет собой возможно замещенную неразветвленную или разветвленную алкиленовую цепь.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой арил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых

атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного

гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга представляют собой водород;

$R^2$  представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из фенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино



[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероцикла, возможно замещенного гетероциклалкила, возможно замещенного гетероциклалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ib), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(3-фтор-4-(4-(индолин-2-он-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(3-фтор-4-(4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(7-метил-6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(4-(N-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(4-((5-фториндолин-2-он-3-ил)метил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(4-(4-пирролидин-

1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(4-((4-циклопентилпиперазинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(4-((4-изопропилпиперазинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(4-N-метилпиперид-4-илпиперазинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-метил-4-(4-(N-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(3-фтор-4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо друг от друга представляют собой водород;

R<sup>2</sup> представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (где t представляет собой 1 или 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (где p представляет собой 0, 1 или 2) и -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (где t представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где t представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где p представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где t представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ib), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(7-(S)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга представляют собой водород;

$R^2$  представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного аралкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного циклоалкилалкинила, возможно замещенного гетероцикла,

возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероциклилалкенила, возможно замещенного гетероциклилалкинила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила, возможно замещенного гетероарилалкинила,  $-R^{13}$   
 $-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  
 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})$   
 $)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  
 $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет  
 собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероциклила,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}$   
 $-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$   
 (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9$   
 $-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$   
 ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  
 $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S$   
 $(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где в соединении формулы (Ib), как изложено выше:

$R^2$  представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, 4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-он-8-ила, бензо[d]имидазолила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-d]азепин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-c]азепин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, бензо[b]тиофенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-3-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гало, галоалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного аралкенила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного циклоалкилалкенила, возможно замещенного гетероциклила, возможно замещенного гетероциклилалкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероарилалкила, возможно замещенного гетероарилалкенила,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}$   
 $-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$

,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2); и

$R^3$  представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранный из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-d]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5Н-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, каждый возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, гало, галоалкила, алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного гетероцикла,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2) и  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2).

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ib), как изложено выше, выбрано из группы, состоящей из:

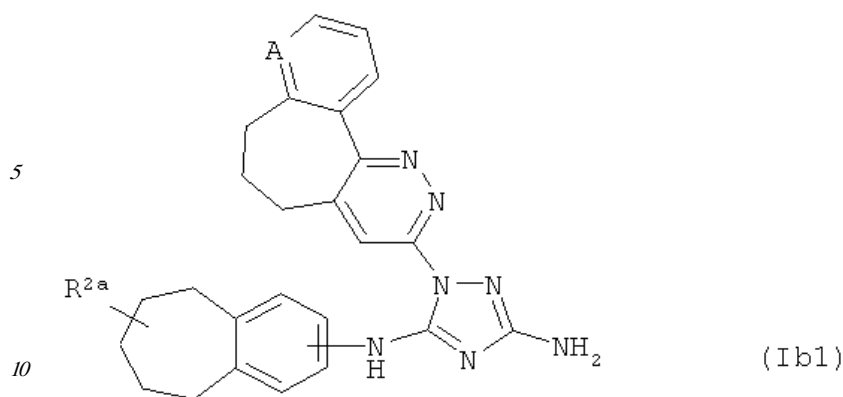
1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(6-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $N^5$ -(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

Другое воплощение представляет собой способ, где соединение формулы (Ib), как изложено выше, представляет собой соединение формулы (Ib1):



где:

А представляет собой =C(H)- или =N-;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-N(R^{12a})_2$  и  $-N(R^{12a})C(O)R^{12a}$ ,

15 или  $R^{2a}$  представляет собой N-гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало и  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,

каждый  $R^{12a}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

20  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила; и

25  $R^{21}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи или возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

30 в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем

35 одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из антиметаболитов, алкилирующих веществ, координационных соединений, комплексов платины, ДНК кросс-сшивающих соединений, ингибиторов транскрипции ферментов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов топоизомеразы, соединений, связанных с малой бороздкой ДНК, алкалоидов барвинка, таксанов, противоопухолевых антибиотиков, гормонов, ингибиторов ароматазы, ферментов, антител к рецепторам фактора роста, цитокинов, антител маркеров клеточной поверхности, ингибиторов HDAC (деацетилазы гистонов), ингибиторов HSP 90 (белков теплового шока 90), ингибиторов BCL-2, ингибиторов mTOR (мишени рапамицина млекопитающих),

45 ингибиторов протеосом и моноклональных антител.

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением

терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество независимо выбрано из группы, состоящей из

5 метхлорэтамина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, этилениминов, метилмеламинов, прокарбазина, дакарбазина, темозоломида, бусульфана, кармустина, ломустина, метотрексата, фторурацила, капецитабина, цитарабина, гемцитабина, цитозин-арабинозида, меркаптопурина, флударабина, кладрибина, тиогуанина, азатиоприна, винбластина, винкристина, паклитаксела, доцетаксела, колхицина, актиномицина D, даунорубицина, блеомицина, L-аспарагиназы, цисплатина,

10 карбоплатина, оксалиплатина, преднизона, дексаметазона, аминоксантидина, форместана, анастрозола, гидроксипрогестерона капроата, медроксипрогестерона, тамоксифена, амсакрина, митоксантрона, топотекана, иринотекана, камптотецина, акситиниба, босутиниба, цедираниба, дазатиниба, эрлотиниба, гевитиниба, иматиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, семаксаниба, сунитиниба, вандетаниба, ваталаниба, анти-Her2-антител, интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-2, ГМ-КСФ (гранулоцито-макрофаго-колониестимулирующего фактора), антител против

15 CTLA-4 (антиген 4 цитоксических Т лимфоцитов), ритуксимаба, антител против CD33, MGCD0103, вориностата, 17-AAG (17-аллиламино-17-деметоксигелданамицина), талидомида, леналидомида, рапамицина, CCI-779, сорафениба, доксорубицина, гемцитабина, мелфалана, бортезомиба, NPI052, гемтузумаба, алемтузумаба,

20 ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, йод-131 тозитумомаба, трастузумаба, бевацизумаба, ритуксимаба и антител к рецептору смерти анти-TRAIL (ФНО-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда).

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком у

25 пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество независимо выбрано из группы, состоящей из

30 паклитаксела, циклофосфамида, 5-фторурацила, цисплатина, карбоплатина, метотрексата и иматиниба.

Предпочтительно одно воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически

35 эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой соединение формулы (I), выбранное из группы, состоящей из:

40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(7-(пирролидин-1-

ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(7-(S)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(ацетамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-



метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((1S)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(  
(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-  
триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-бромфенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

40 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

45 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-

(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина и

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из паклитаксела, циклофосфамида, 5-фторурацила, цисплатина, карбоплатина, метотрексата и иматиниба.

Предпочтительно одно воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Предпочтительно другое воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-

3,5-диамин.

Предпочтительно другое воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Предпочтительно другое воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Предпочтительно другое воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Предпочтительно другое воплощение способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, представляет собой способ, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-(7-(S)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

Предпочтительно в одном воплощении, в любом из вышеприведенных воплощений способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество представляет собой цисплатин.

Предпочтительно в другом воплощении, в любом из вышеприведенных воплощений способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся

в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество представляет собой паклитаксел.

5 Предпочтительно в другом воплощении, в любом из вышеприведенных воплощений способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества  
10 одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество представляет собой иматиниб.

В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное  
15 количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, способ предотвращает метастатический рак.

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят  
20 пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, способ лечит метастатический рак.

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят  
25 пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, способ управляет метастатическим раком.

30 В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного  
35 химиотерапевтического вещества, ингибитор AxI вводят пациенту, предпочтительно человеку, в количестве между приблизительно 1 мг/кг и приблизительно 100 мг/кг два раза в день, предпочтительно между приблизительно 5 мг/кг и приблизительно 80 мг/кг два раза в день, даже более предпочтительно между приблизительно 5 мг/кг и приблизительно 25 мг/кг два раза в день, и химиотерапевтическое вещество вводят  
40 млекопитающему в количестве между приблизительно 1,0 мг/кг и приблизительно 10,0 мг/кг один раз в неделю, предпочтительно между приблизительно 1,0 мг/кг и приблизительно 5 мг/кг один раз в неделю, даже более предпочтительно между приблизительно 1,0 мг/кг и 2,0 мг/кг один раз в неделю.

В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят  
45 пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора AxI в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного

химиотерапевтического вещества, ингибитор Ax1 вводят пациенту, предпочтительно человеку, в то же самое время, когда одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество вводят пациенту.

В одном воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, ингибитор Ax1 вводят пациенту, предпочтительно человеку, параллельно с введением одного или более чем одного химиотерапевтического вещества пациенту.

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, ингибитор Ax1 вводят пациенту, предпочтительно человеку, до введения одного или более чем одного химиотерапевтического вещества пациенту.

В другом воплощении способов предотвращения, лечения или управления раком, предпочтительно метастатическим раком, у пациента, согласно которым вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Ax1 в сочетании с введением терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, ингибитор Ax1 вводят пациенту, предпочтительно человеку, последовательно с введением одного или более чем одного химиотерапевтического вещества пациенту.

Конкретные воплощения изобретения описаны более подробно в следующих разделах.

Полезность и исследование комбинированных терапий по изобретению

В комбинированных терапиях по изобретению ингибитор Ax1, предпочтительно соединение формулы (I), как изложено в Сущности изобретения, применяется в качестве активного компонента в сочетании с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом при предотвращении, лечении или управлении одним или более чем одним видом рака, предпочтительно метастатического рака. Предпочтительно такие комбинированные терапии по настоящему изобретению будут проявлять больше аддитивных эффектов, т.е. синергических эффектов, так как механизмы действия, используемые ингибитором Ax1 и одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом, могут различаться, и каждый может действовать независимо друг от друга. Таким образом, как используется здесь, «комбинированная терапия» относится к введению ингибитора Ax1, предпочтительно соединения формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, в сочетании с введением одного или более чем одного химиотерапевтического вещества для предотвращения, лечения и управления одним или более чем одним видом рака, предпочтительно метастатического рака. Если из контекста ясно не следует иное, то «комбинированная терапия» может включать одновременное или последовательное введение ингибитора Ax1 и одного или более чем одного химиотерапевтического вещества в любом порядке, таком как введение ингибитора Ax1 в то же самое время, что и введение одного или более чем одного

химиотерапевтического вещества, до введения одного или более чем одного химиотерапевтического вещества или после введения одного или более чем одного химиотерапевтического вещества. Если из контекста ясно не следует иное, то «комбинированная терапия» может включать введение лекарственных форм ингибитора Axl, объединенных с лекарственными формами одного или более чем одного химиотерапевтического вещества. Если из контекста ясно не следует иное, то «комбинированная терапия» может включать разные способы введения ингибитора Axl и одного или более чем одного химиотерапевтического вещества. Лекарственные формы, способы ведения и фармацевтические композиции включают, но не ограничиваются этим, те, что описаны здесь.

Онкогенная рецепторная тирозинкиназа, Axl, была недавно определена с помощью протокола ретровирусного функционального генетического скрининга в качестве регулятора гаптотактической миграции, которая является ключевым явлением в ангиогенезе. Ингибирование Axl под действием РНКи-опосредованного сайленсинга блокировало миграцию эндотелиальных клеток, пролиферацию и *in vitro* образование в пробирке. Эти наблюдения, которые раскрыты на общем собрании Американской ассоциации по исследованию рака, апрель 16-20, 2005, Анахайм, Калифорния, и 7-ом ежегодном симпозиуме по антиангиогенным средствам, февраль 10-13, 2005, Сан-Диего, Калифорния (Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth, Holland, S.J.Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Frieria, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G and Lorens, J.B), были подтверждены в ходе *in vivo* исследования, которое показало, что стабильное кшРНКи-опосредованное снижение Axl уменьшает образование функциональных кровеносных сосудов человека на мышинной модели человеческого ангиогенеза. Эти наблюдения были опубликованы в рецензируемом журнале (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Frieria AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pali ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nor JE, Payan DG, Lorens JB. "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", Cancer Res. (2005) Vol.65, pp 9294-303). Также эти наблюдения раскрыты в опубликованной заявке на патент США 2005/0118604 и европейской патентной заявке 1563094, сущность которых включена сюда полностью путем ссылки на них. Следовательно, передача сигнала Axl влияет на множественные функции необходимые для неоваскуляризации *in vitro* и регулирует ангиогенез *in vivo*. Регулирование этих проангиогенных процессов требовало каталитической активности Axl. Таким образом, Axl-опосредованная ангиогенная стимуляция будет подвержена модуляции под действием низкомолекулярного ингибитора каталитической активности Axl.

Таким образом, ингибиторы Axl, рассматриваемые для применения в комбинированных терапиях по изобретению, раскрыты в опубликованной заявке на патент США №20070213375, опубликованной заявке на патент США №20080153815, опубликованной заявке на патент США №20080188454, опубликованной заявке на патент США №20080176847, опубликованной заявке на патент США №20080188455, опубликованной заявке на патент США №20080182862, опубликованной заявке на патент США №20080188474, опубликованной заявке на патент США №20080117789, опубликованной заявке на патент США №20090111816, опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2007/0030680, опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2008/045978, опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2008/083353, опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2008/0083357, опубликованной патентной заявке РСТ №

WO 2008/083367, опубликованной патентной заявке PCT № WO 2008/083354, опубликованной патентной заявке PCT № WO 2008/083356, опубликованной патентной заявке PCT № WO 2008/080134 и опубликованной патентной заявке PCT № WO 2009/054864, которые включены сюда полностью путем ссылки на них. Ингибиторы Ax1, раскрытые в опубликованной патентной заявке PCT № WO 2008/083367, особенно предпочтительны для применения в комбинированных терапиях по изобретению.

Соединения формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, представляют собой низкомолекулярные ингибиторы каталитической активности Ax1, и, следовательно, полезны при лечении заболеваний и состояний, которые связаны с каталитической активностью Ax1, включая те заболевания и состояния, которые характеризуются ангиогенезом и/или пролиферацией клеток. А именно, соединения формулы (I) полезны при лечении заболеваний и состояний, которые облегчаются при модуляции активности Ax1. Заболевания и состояния, которые облегчаются при «модуляции активности Ax1», включают заболевания и состояния, которые облегчаются при уменьшении активности Ax1, и заболевания и состояния, которые облегчаются при увеличении активности Ax1. Предпочтительно такие заболевания и состояния облегчаются при уменьшении активности Ax1 (т.е. ингибировании активности Ax1). Заболевания и состояния, которые облегчаются при модуляции активности Ax1, включают, но не ограничиваются этим, солидные раковые опухоли, включая, но не ограничиваясь этим, карциному молочной железы, почки, эндометрия, яичника, щитовидной железы и немелкоклеточную карциному легких, меланому, карциному предстательной железы, саркому, рак желудка и увеальную меланому; жидкие опухоли, включая, но не ограничиваясь этим, лейкоз (особенно миелоидный лейкоз) и лимфому; эндометриоз, болезнь/повреждение сосудов (включая, но не ограничиваясь этим, рестеноз, атеросклероз и тромбоз), псориаз; нарушение зрения вследствие дегенерации желтого пятна; диабетическую ретинопатию и ретролентальную фиброплазию; болезнь почек (включая, но не ограничиваясь этим, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и отторжение почечного трансплантата), ревматоидный артрит; остеоартрит, остеопороз и катаракту.

В дополнение к вышеизложенному соединения формулы (I) полезны при лечении заболеваний и состояний, которые подвергаются воздействию следующих биологических процессов: инвазия, миграция, метастаз или устойчивость к лекарственным средствам, проявляющиеся при раке; биология стволовых клеток, проявляющаяся при раке; инвазия, миграция, адгезия или ангиогенез, проявляющиеся при эндометриозе; сосудистое ремоделирование, проявляющееся при сердечно-сосудистом заболевании, гипертонии или сосудистом повреждении; костный гомеостаз, проявляющийся при остеопорозе или остеоартрите; вирусная инфекция, проявляющаяся, например при вирусе Эбола, или дифференциация, проявляющаяся при ожирении. Также соединения формулы (I) можно использовать для модуляции воспалительных процессов при лечении сепсиса, действуя в качестве вакцинных вспомогательных средств, и/или усиления иммунного ответа у пациентов с ослабленным иммунитетом.

В предпочтительном воплощении соединения формулы (I) полезны при предотвращении, лечении и управлении раком, предпочтительно метастатическим раком.

Химиотерапевтические вещества, используемые в комбинированных терапиях по изобретению, могут представлять собой обычные цитотоксические вещества или могут воздействовать на конкретные молекулы клеток.

Предпочтительно химиотерапевтические вещества, используемые в комбинированных терапиях по изобретению, полезны при предотвращении, лечении и управлении одним



или более чем одним видом рака, предпочтительно метастатического рака. Разные классы химиотерапевтических веществ для лечения рака включают, наряду с прочими, антиметаболиты, вещества, которые вступают в реакцию с ДНК (например алкилирующие вещества, координационные соединения, комплексы платины, ДНК кросс-сшивающие соединения и т.д.), ингибиторы транскрипции ферментов, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы топоизомеразы, соединения, связанные с малой бороздкой ДНК, антимитотические вещества (например алкалоиды барвинка и таксаны), противоопухолевые антибиотики, гормоны и ферменты. Типичные ДНК кросс-сшивающие лекарственные средства и алкилирующие вещества включают в качестве примера и без ограничения мехлорэтамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид, алкилсульфонаты (например бусульфан), кармустин и ломустин. Типичные антиметаболиты включают в качестве примера и без ограничения антагонисты фолатов, например метотрексат; антагонисты пиримидина, например фторурацил, капецитабин, цитарабин, гемцитабин и цитозин-арабинозид; и аналоги пурина, например меркаптопурин, флударабин, кладрибин, тиогуанин и азатиоприн. Типичные таксаны и алкалоиды барвинка включают в качестве примера и без ограничения винбластин, винкристин, паклитаксел, доцетаксел и колхицин. Типичные противоопухолевые антибиотики включают в качестве примера и без ограничения актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Типичным ферментом, действующим в качестве антибластомного вещества, является L-аспарагиназа. Типичные комплексы платины и координационные соединения включают в качестве примера и без ограничения цисплатин (цис-диаминдихлорплатину (II) (цис-ДДП)), карбоплатин и оксалиплатин. Типичные гормоны и родственные соединения включают в качестве примера и без ограничения адренокортикостероиды, например преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы, например аминоглютетимид, форместан и анастрозол; прогестиновые соединения, например гидроксипрогестерона капроат и медроксипрогестерон; и антиэстрогенные соединения, например тамоксифен. Типичные ингибиторы топоизомеразы включают в качестве примера и без ограничения амсакрин (М-АМСА), митоксантрон, топотекан, иринотекан и камптотецин. Типичные ингибиторы тирозинкиназы включают в качестве примера и без ограничения акситиниб, босутиниб, цедираниб, дазатиниб, эрлотиниб, gefitinib, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, nilotinib, семаксаниб, сунитиниб, вандетаниб и ваталаниб. Разные производные антибластомных веществ, которые объединяют более одной противоопухолевой активности, также могут быть использованы в комбинированных терапиях по изобретению. Например, NSC290205 представляет собой соединение комбинированной терапии, включающее d-лактамное производное андростерона и алкилирующее вещество на основе N,N-бис(2-хлорэтил)анилина (Trafalis et al., 2005, Br. J. Haematol. 128(3):343-50).

Другие химиотерапевтические вещества, пригодные в комбинированных терапиях по изобретению, включают в качестве примера и без ограничения антитела, направленные против рецепторов фактора роста (например анти-Her2); цитокины, такие как интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 и ГМ-КСФ; и антитела маркеров клеточной поверхности (например анти-CTLA-4, анти-CD20 (ритуксимаб), анти-CD33). Когда используются антитела против маркеров клеточной поверхности, химиотерапевтическое вещество может быть соединено с ним для определенной доставки к опухолевой клетке. Подходящие конъюгаты включают радиоактивные соединения (например радиоактивный металл, связанный с антителом, конъюгированным с

хелатирующим веществом), цитотоксические соединения и ферменты, активирующие лекарственные препараты (например аллиназа, пептидазы, эстеразы, каталитические антитела и т.д.) (смотрите, например Arditti et al., 2005, Mol. Cancer Therap. 4(2):325-331 и патент США №6,258,360, которые включены сюда полностью путем ссылки на них).

5       Дополнительные химиотерапевтические вещества, пригодные в комбинированных терапиях по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы ГДАЦ (например MGCD0103 и вориностат), ингибиторы HSP 90 (например 17-AAG), ингибиторы BCL-2, талидомид, леналидомид, ингибиторы mTOR (например рапамицин, CCI-779), сорафениб, доксорубин, гемцитабин, дексаметазон, мелфалан, ингибиторы  
10       протеосом (например бортезомиб, NPI052), моноклональные антитела (например гемтузумаб, алемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан, тозитумомаб, йод-131 тозитумомаб, трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб и антитела к анти-TRAIL рецептору смерти) и подобные.

      Эти и другие химиотерапевтические вещества, полезные при лечении рака, описаны  
15       в «Commonly Used Antineoplastic Drugs», The Merck Manuals Online Medical Library For Healthcare Professionals на и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10-ое издание, Hardman, J.G. and Limbird, L.E. eds., стр. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), которые включены сюда полностью путем ссылки на них.

      В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или его фармацевтически  
20       приемлемая соль могут быть использованы в комбинированных терапиях по изобретению с ингибитором киназы второго поколения, который воздействует на онкогенную киназу, отличающуюся от Axl. Примеры включают ингибиторы киназ, связанных с клеточными пролиферативными расстройствами, такие как, но не ограничиваясь этими ингибиторами киназ, Aurora-A, AKT, CDK1/циклинB, CDK2/  
25       циклинA, CDK3/циклинE, CDK5/p35, CDK6/циклинD3, CDK7/циклинH/MAT1, CHK1, CHK2, EGFR, c-RAF, RAS, cSRC, Yes, Fyn, Lck, Fes, Lyn, Bmx, FGFR3, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , P13, IGF-1R, MAPK2, MAPKAP-K2, JNK, MEK1, p70S6K, PAK2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , PDK1, PKA, PKC $\epsilon$ , PKC, PKD2, VEGF, PRAK, PRK2, RET, ROCK-II, Rsk1, Rsk2, Rsk3 и SGK.

      В некоторых воплощениях ингибитор киназы второго поколения является  
30       ингибитором Abl киназы. Например, хронический миелогенный лейкоз является миелоидным новообразованием, характеризующимся злокачественной пролиферацией лейкозных стволовых клеток в костном мозгу. Большая часть хронического миелогенного лейкоза связана с цитогенетическим нарушением, определяемым реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11). Эта хромосомная aberrация приводит к  
35       образованию гибридного белка BCR/ABL (кластерный регион точечного разрыва Абельсона) с активированной киназной активностью. Ингибиторы киназной активности гибридного белка являются эффективными при лечении хронического миелогенного лейкоза, несмотря на то, что резистентные формы могут образовываться при длительном лечении. Использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой  
40       соли в сочетании с ингибиторами Abl киназы может уменьшать вероятность появления резистентных клеток путем направления клеточного процесса, отличающегося от того, что задается только ингибитором киназы. Типичным ингибитором Abl киназы является 2-фениламинопиримидин, известный также как иматиниба мезилат и GLEEVEC®. Таким образом, в некоторых воплощениях соединение формулы (I) или его фармацевтически  
45       приемлемая соль может быть использовано в сочетании с ингибитором Abl киназы 2-фениламинопиримидином и его производными. В других воплощениях ингибитором Abl киназы может быть пиридо[2,3-d]пиримидин и его производные, которые изначально были определены как ингибиторы Src киназы. В еще дополнительных воплощениях

ингибитором Abl киназы являются тирфостины и их производные (например адафостин), которые влияют на связь киназы с ее субстратами. Другие ингибиторы Abl киназы, пригодные в комбинированных терапиях по настоящему изобретению, очевидны для специалиста в данной области.

- 5 В одном воплощении комбинированных терапий по изобретению ингибитор Axl, используемый здесь, действует по такому же механизму, что одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество, используемое здесь. В другом воплощении комбинированных терапий по изобретению ингибитор Axl, используемый здесь, действует по другому механизму, чем одно или более чем одно химиотерапевтическое
- 10 вещество, используемое здесь.

- Комбинированные терапии по изобретению полезны при предотвращении, лечении или управлении одним или более чем одним видом рака, предпочтительно метастатического рака. Когда рак распространяется (метастазирует) от своего первоначального места (первичная опухоль) до другой области тела, то это называется
- 15 «метастатическим раком». Фактически все виды рака обладают возможностью распространяться таким образом. Следовательно, комбинированные терапии по изобретению полезны при предотвращении, лечении или управлении метастатическим раком, где первичная опухоль является одной или более чем одной из следующих видов рака: лейкозы, такие как, но не ограничиваясь этим, острый лейкоз, острый
- 20 лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкоз и миелодиспластический синдром, хронические лейкозы, такие как, но не ограничиваясь этим, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, истинная полицитемия; лимфомы,
- 25 такие как, но не ограничиваясь этим, болезнь Ходжкина, болезнь неХоджкина; множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь этим, вялотекущая множественная миелома, несекретирующая миелома, остеосклеротическая миелома, плазмноклеточный лейкоз, солитарная плазмоцитома и экстрамедуллярная плазмоцитома; макроглобулинемия Вальденстрема; моноклональная гаммапатия неопределенного
- 30 значения; доброкачественная моноклональная гаммапатия; болезнь тяжелых цепей; саркомы костной и соединительной ткани, такие как, но не ограничиваясь этим, саркома костей, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, гигантоклеточная опухоль, фибросаркома кости, хордома, периостальная саркома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома,
- 35 липосаркома, лимфангиосаркома, метастатические виды рака, неврилеммома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома; опухоли головного мозга, такие как, но не ограничиваясь этим, глиома, астроцитомы, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, олигодендроглиомы, неглиальная опухоль, неврилеммома слухового нерва, краниофарингиома, медуллобластома, менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома,
- 40 первичная лимфома головного мозга; рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, лобулярную (мелкоклеточную) карциному, интрадуктальную карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичные злокачественные опухоли, болезнь Педжета и воспалительный рак
- 45 молочной железы; рак надпочечников, такой как, но не ограничиваясь этим, феохромоцитомы и адренокортикальные карциномы; рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной

железы; рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, инсулинома, гастриннома, глюкагонома, винома, выделяющая соматостатин опухоль и карциноидная опухоль или опухоль островков поджелудочной железы; рак гипофиза, такой как, но не ограничиваясь этим, болезнь Кушинга, выделяющая пролактин опухоль, акромегалия  
 5 и несахарный диабет; рак глаз, такой как, но не ограничиваясь этим, глазная меланома, такая как меланома радужной оболочки, хороидальная меланома и меланома ресничного тела, и ретинобластома; рак влагалища, такой как плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; рак вульвы, такой как плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базальноклеточная карцинома, саркома и  
 10 болезнь Педжета; рак шейки матки, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; рак матки, такой как, но не ограничиваясь этим, карцинома эндометрия и саркома матки; рак яичников, такой как, но не ограничиваясь этим, эпителиальная карцинома яичников, пограничная опухоль, герминогенная опухоль и стромальная опухоль; рак пищевода, такой как, но не  
 15 ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, аденосквамозная карцинома, саркома, меланома, плазмоцитомы, бородавчатый рак и овсяно-клеточная (мелкоклеточная) карцинома; рак желудка, такой как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, грибовидная (полиповидная), язвенная, поверхностно распространяющаяся, диффузно  
 20 распространяющаяся, злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; рак толстой кишки; рак прямой кишки; рак печени, такой как, но не ограничиваясь этим, гепатоцеллюлярная карцинома и гепатобластома, рак желчного пузыря, такой как аденокарцинома; холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь этим, папиллярные, узловые и диффузные; рак легких, такой как немелкоклеточный  
 25 рак легких, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легких; рак яичка, такой как, но не ограничиваясь этим, терминальная опухоль, семинома, анапластическая, классическая (типичная), сперматоцитная, несеминома, эмбриональная карцинома, тератоидная карцинома, хориокарцинома (опухоль желточного мешка), рак предстательной железы,  
 30 такой как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; генитальный рак, такой как рак полового члена; рак полости рта, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома; базальный рак; рак слюнных желез, такой как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома и аденокистозная карцинома; рак глотки, такой как,  
 35 но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и веррукозный; рак кожи, такой как, но не ограничиваясь этим, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, поверхностно распространяющаяся меланома, узловатая меланома, лентигинозная злокачественная меланома, акральная лентигинозная меланома; рак почки, такой как, но не ограничиваясь этим, почечно-клеточный рак, аденокарцинома, гипернефрома,  
 40 фибросаркома, переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); опухоль Вильмса; рак мочевого пузыря, такой как, но не ограничиваясь этим, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, карциносаркома. Кроме того, виды рака включают миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому,  
 45 эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному слюнной железы, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы.

Развитие метастаз из первичной опухоли зависит от сложной взаимосвязи многих

показателей опухолевых клеток, включая тип первичной опухоли, степень зрелости (дифференцировки) клеток первичной опухоли, расположение первичной опухоли и длительность существования первичной опухоли, а также других не полностью понятных факторов.

5 Лечение метастатического рака зависит от того, где первичная опухоль находится. Когда рак молочной железы распространяется в легкие, например, это остается раком молочной железы и лечение обуславливается возникновением метастатического рака в груди, а не тем, что в настоящий момент он находится в легком. В течение  
10 приблизительно 5 процентов времени, когда метастатический рак обнаружен, первичную опухоль распознать не возможно. Лечение этих метастатических видов рака обусловлено их расположением, а не их возникновением. Метастатические виды рака называются, исходя из ткани первоначальной опухоли (если известно). Например, рак молочной железы, который распространился в головной мозг, называется метастатическим раком молочной железы в головном мозге.

15 Метастазы распространяются тремя способами: в ходе местного распространения из опухоли на окружающие ткани, через кровоток на удаленные участки или через лимфатическую систему на соседние или удаленные лимфатические узлы. Каждый вид рака может иметь типичный способ распространения.

Тканями, которые особенно подвержены метастатическому раку, являются головной  
20 мозг, печень, кости и легкие, хотя все ткани тела могут быть поражены. Любой рак может распространяться на головной мозг, хотя это наиболее характерно для рака легких и молочной железы. Раком, наиболее часто метастазирующим в печень, является рак толстой кишки или другие виды гастроинтестинального рака. Видами рака, наиболее часто распространяющегося на кости, является рак предстательной железы, легких и  
25 молочной железы. Метастазы в легких являются обычным явлением для многих типов рака.

В предпочтительном воплощении изобретения характерная особенность метастазирования намечена для использования в комбинированных терапиях, описанных  
здесь. В некоторых воплощениях ингибитор Axl, предпочтительно соединение формулы  
30 (I), как изложено выше в Сущности изобретения, в сочетании с одним или более чем одним химиотерапевтическим веществом может быть использован для лечения метастазирования, происходящего из первичной опухоли в разных тканях тела, включая, но не ограничиваясь этим, первичные опухоли кости, молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта,  
35 мочевыводящих путей (например мочевого пузыря), глаза, печени, кожи, головы, шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их метастатические формы. В одном воплощении метастазированием, которое подвергается лечению с помощью комбинированных терапий по изобретению, является метастазирование в легкое и/или печень, возникающее из первичной опухоли молочной железы.

40 Комбинированные терапии по изобретению также полезны при лечении определенных клеточных пролиферативных заболеваний. Такие заболевания включают, но не ограничиваются этим, следующие:

а) пролиферативные заболевания молочной железы, которые включают, но не ограничиваются этим, инвазивную протоковую карциному, инвазивную дольковую  
45 карциному, протоковую карциному, лобулярную карциному in situ и метастатический рак молочной железы;

б) пролиферативные заболевания кожи, которые включают, но не ограничиваются этим, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, злокачественную

меланому и саркому Капоши;

в) пролиферативные заболевания дыхательных путей, которые включают, но не ограничиваются этим, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легких, аденому бронхов, плевролегочную бластому и злокачественную мезотелиому;

5 г) пролиферативные заболевания головного мозга, которые включают, но не ограничиваются этим, глиому ствола мозга и гипоталамической области, церебеллярную и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимальные опухоли, олигодендроглиальные опухоли, менингиомы и нейроэктодермальные и пинеальные опухоли;

10 д) пролиферативные заболевания мужских половых органов, которые включают, но не ограничиваются этим, рак предстательной железы, рак яичка и рак полового члена;

е) пролиферативные заболевания женских половых органов, которые включают, но не ограничиваются этим, рак матки (эндометриальный), рак шейки матки, яичников, влагалища, наружных половых органов, саркому матки и герминогенную опухоль яичников;

ж) пролиферативные заболевания пищеварительного тракта, которые включают, но не ограничиваются этим, рак анального канала, толстой кишки, колоректальный, пищевода, желчного пузыря, желудка (желудочный), поджелудочной железы, рак 20 островковых клеток поджелудочной железы, рак прямой кишки, тонкой кишки и слюнных желез;

з) пролиферативные заболевания печени, которые включают, но не ограничиваются этим, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному, первичный рак печени и метастатический 25 рак печени;

и) пролиферативные заболевания глаза, которые включают, но не ограничиваются этим, внутриглазную меланому, ретинобластому и рабдомиосаркому;

й) пролиферативные заболевания головы и шеи, которые включают, но не ограничиваются этим, гортанный, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак 30 и рак губ и полости рта, плоскоклеточный рак шеи, метастатический рак придаточных пазух носа;

к) пролиферативные заболевания лимфоцитарных клеток, которые включают, но не ограничиваются этим, разные Т-клеточные и В-клеточные лимфомы, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Ходжкина и лимфому центральной 35 нервной системы;

л) лейкозы, которые включают, но не ограничиваются этим, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз;

м) пролиферативные заболевания щитовидной железы, которые включают, но не 40 ограничиваются этим, рак щитовидной железы, тимому, злокачественную тимому, медуллярные карциномы щитовидной железы, папиллярные карциномы щитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2А (МЭН2А), феохромоцитому, аденомы околощитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2 В (МЭН2В), наследственную медуллярную карциному щитовидной железы (FMTC от 45 familial medullary thyroid carcinoma) и карциноиды;

н) пролиферативные заболевания мочевыводящих путей, которые включают, но не ограничиваются этим, рак мочевого пузыря;

о) саркомы, которые включают, но не ограничиваются этим, саркому мягкой ткани,

остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому;

п) пролиферативные заболевания почек, которые включают, но не ограничиваются этим, почечно-клеточную карциному, светлоклеточную карциному почки и почечно-клеточную аденокарциному;

р) В-лимфобластная лейкемия/лимфома из клеток-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток), В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома, селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз, плазмоклеточная миелома/плазмоцитома, экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны МАРТ типа (мукозо-ассоциируемой лимфоидной ткани), нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, диффузная В-крупноклеточная лимфома, медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, первичная выпотная лимфома и лимфома Беркитта/лейкоз из клеток Беркитта;

с) Т-лимфобластная лимфома/лейкемия из клеток-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток), Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, агрессивный НК-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых (ТЛВЧ-1), экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип, Т-клеточная лимфома типа энтеропатии, гепатолиенальная гамма-дельта Т-клеточная лимфома, подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/ноль клеточная, первичный кожный тип, периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительных характеристик, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/ноль клеточная, и первично системный тип;

т) нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина, лимфома Ходжкина нодулярный склероз (стадии 1 и 2), богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина, смешанноклеточная лимфома Ходжкина и лимфома Ходжкина с лимфопенией;

у) миелогенный лейкоз (например положительная Филадельфийская хромосома (t(9;22)(qq34;q11)), множественная миелома, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром, хронический идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипический хронический миелогенный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами и без кольцевидных сидеробластов, рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром) с мультилинейной дисплазией, рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) с избытком бластов, 5q-синдром и миелодиспластический синдром с t(9;12)(q22;p12);

ф) ОМЛ (острый миелоидный лейкоз) с t(8;21)(q22;q22), ОМЛ1 (CBF-альфа)/ЕТО, острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и варианты, PML/RAR-альфа), ОМЛ с аномальными эозинофилами костного мозга (inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), и ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами, минимально дифференцированный ОМЛ, ОМЛ без созревания, ОМЛ с созреванием, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз и острый панмиелоз с миелофиброзом.

Следует понимать, что описания пролиферативных заболеваний не ограничиваются вышеописанными состояниями, но и включают другие заболевания, характеризующиеся неконтролируемым ростом и злокачественностью. Кроме того, понятно, что пролиферативные заболевания включают разные метастатические формы первичной опухоли и типов рака, описанных здесь. Комбинированные терапии по изобретению могут быть исследованы на эффективность против этих заболеваний, особенно разных метастатических форм первичной опухоли, и определен терапевтически эффективный режим. Эффективность, как дополнительно описано ниже, включает уменьшение или ремиссию метастатических опухолей, снижение скорости пролиферации клеток, или цитостатическое или цитотоксическое действие на рост метастатических раковых клеток.

Антипролиферативный эффект комбинированной терапии по изобретению можно оценить в ходе введения активных ингредиентов комбинированной терапии в линию культивируемых опухолевых клеток. Применительно к анализу *in vitro* введение активного ингредиента может быть легко выполнено в ходе контакта клеток при культивировании с активным ингредиентом в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток. Альтернативно, антипролиферативный эффект комбинированной терапии по изобретению можно оценить в ходе введения активных ингредиентов комбинированной терапии в животное на утвержденной модели *in vivo* клеточной пролиферации.

Примеры линий опухолевых клеток, полученных из опухолей человека и доступных для использования в исследованиях *in vivo*, включают, но не ограничиваются этим, клеточные линии лейкоза (например CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, P388 и P388/ADR); клеточные линии немелкоклеточного рака легкого (например A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522 и LXFL 529); клеточные линии мелкоклеточного рака легкого (например DMS 114 и SHP-77); клеточные линии рака толстой кишки (например COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, DLD-1 и KM20L2); клеточные линии рака центральной нервной системы (ЦНС) (например SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, SNB-78 и XF 498); клеточные линии меланомы (например LOX I MVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, RPMI-7951 и M19-MEL); клеточные линии рака яичников (например IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 и SK-OV-3); клеточные линии рака почки (например 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, RXF-631 и SN12K1); клеточные линии рака предстательной железы (например PC-3 и DU-145); клеточные линии рака молочной железы (например MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D и MDA-MB-468) и клеточные линии рака щитовидной железы (например SK-N-SH).

Комбинированные терапии по изобретению можно исследовать на лечение лейкозов и лейком путем проверки комбинированной терапии на ксенотрансплантате на мышинной модели ТКИИ (тяжелой комбинированной иммунной недостаточности) с использованием Axl-экспрессирующих линий раковых клеток, включая, но не ограничиваясь этим, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 и Saki-1. Кроме того, комбинированную терапию можно исследовать на ее применение в лечении лейкозов на ксенотрансплантате на мышинной модели ТКИИ или голой мыши с использованием Axl-экспрессирующих линий лейкозных клеток ОМЛ и ХМЛ человека.

Комбинированные терапии по изобретению можно исследовать на эффективность предотвращать, лечить или управлять метастатическим раком на известных животных



моделях метастатического рака, таких как мышинная модель опухоли молочной железы 4T1 (смотрите Pulaski, B.A. et al., Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16), который включен сюда полностью, или ее варианты.

Фармацевтические композиции, дозировки и применение комбинированных терапий по изобретению

Фармацевтические композиции ингибиторов Axl и других химиотерапевтических веществ, используемых в комбинированных терапиях по изобретению, известны или могут быть получены согласно способам, известным квалифицированному специалисту в данной области. Например, способы получения и разработки фармацевтических композиций ингибиторов Axl формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, раскрыты в опубликованной патентной заявке РСТ №2008/083367, которая включена сюда полностью, а также способы введения.

В общем, количество ингибитора Axl, предпочтительно соединения формулы (I), как изложено в Сущности изобретения, или количество одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, которое будет эффективно в лечении, предотвращении или управлении метастатическим раком в комбинированных терапиях по изобретению, может быть определено с помощью стандартных исследовательских методик. Например, величина дозировки каждого активного ингредиента в комбинированной терапии по изобретению, которая будет эффективна в лечении, предотвращении или управлении метастатическим раком, может быть определена в ходе применения комбинированной терапии на животной модели, такой как та, что описана здесь, или той, что известна квалифицированному специалисту в данной области. Кроме того, анализы *in vivo* могут быть использованы для помощи в определении оптимальных диапазонов дозировки каждого активного ингредиента в комбинированной терапии по изобретению.

Выбор предпочтительной профилактически или терапевтически эффективной дозы активного ингредиента, используемого в комбинированных терапиях по изобретению, может быть осуществлен (например в ходе клинических испытаний) специалистом в данной области на основе рассмотрения нескольких факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую устойчивость и продолжительность действия соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента, форму и время введения, скорость выделения, сочетание лекарств и тяжесть метастатического рака.

Точная доза либо ингибитора Axl, либо одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, используемого в комбинированных терапиях по изобретению, также будет зависеть от способа введения и тяжести метастатического рака, и должна быть определена согласно решению врача-терапевта и состоянию каждого пациента. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза - эффект, полученных на тестовых системах *in vitro* или животных моделей.

Например, терапевтически эффективная суточная доза ингибитора Axl, т.е. соединения формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, составляет (для 70 кг млекопитающего) от приблизительно 0,001 мг/кг (т.е. 0,07 мг) до приблизительно 100 мг/кг (т.е. 7,0 г); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для 70 кг млекопитающего) от приблизительно 0,01 мг/кг (т.е. 0,7 мг) до приблизительно 50 мг/кг (т.е. 3,5 г); более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для 70 кг млекопитающего) от приблизительно 1 мг/кг (т.е. 70 мг) до приблизительно 25 мг/кг (т.е. 1,75 г).

Дозировки, способы введения и рекомендуемое применение химиотерапевтических веществ, используемых в комбинированных терапиях по изобретению, известны в

данной области и много раз описаны в такой литературе, как Настольный справочник врача (текущее издание). Кроме того, обычные дозы конкретных известных химиотерапевтических веществ приведены в патенте США 7,351,729, соответствующий раздел которого включен сюда полностью путем ссылки на него.

- 5 Предпочтительно изобретение предусматривает любой способ введения малых доз одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, используемого в комбинированных терапиях по изобретению, которые, как заранее известно, являются эффективными для предотвращения, лечения и управления метастатическим раком. Даже более предпочтительно малые дозы одного или более чем одного
- 10 химиотерапевтического вещества вводятся в комбинированных терапиях по изобретению с малыми дозами ингибитора Ax1.

- В комбинированных терапиях по изобретению ингибитор Ax1 вводят одновременно с, до или после введения одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, как описано здесь, с помощью одного и того же способа введения или разных способов.
- 15 Подобная комбинированная терапия включает введение однократно дозированного фармацевтического препарата, который содержит ингибитор Ax1 и одно или более чем одно дополнительное химиотерапевтическое вещество, а также введение ингибитора Ax1 и каждого химиотерапевтического вещества в его собственной отдельно дозированной фармацевтической форме. Например, ингибитор Ax1 и другое одно или
- 20 более чем одно химиотерапевтическое вещество можно вводить пациенту совместно в виде однократно перорально дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое вещество может быть введено в виде отдельных перорально дозированных препаратов. Если используются отдельные дозированные препараты, то ингибитор Ax1 и одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество можно вводить пациенту
- 25 по существу в одно и то же время, т.е. параллельно, или в ходе отдельно регулируемых периодов, т.е. последовательно. Комбинированные терапии по изобретению включают все подобные комбинации введения.

- В конкретных воплощениях комбинированных терапий по изобретению ингибитор Ax1 вводят пациенту, предпочтительно человеку, параллельно с одним или более чем
- 30 одним химиотерапевтическим веществом, пригодным для лечения рака. Термин «параллельно» не ограничивается введением активных ингредиентов (т.е. ингибитора Ax1 и одного или более чем одного химиотерапевтического вещества) в точно одно и то же время, а скорее означает, что ингибитор Ax1 и другое химиотерапевтическое вещество вводят пациенту последовательно и в пределах такого временного интервала,
- 35 что ингибитор Ax1 может действовать совместно с другим химиотерапевтическим веществом, обеспечивая повышенное благоприятное действие, чем если бы их вводили иным образом. Например, каждый активный ингредиент комбинированных терапий по изобретению можно вводить в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако если не вводить в одно и то же время, то
- 40 их следует вводить достаточно близко во времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический или профилактический эффект. Каждый активный ингредиент может быть введен по отдельности в любой соответствующей форме и любым подходящим способом. В разных воплощениях активные ингредиенты вводят с интервалом менее 1 часа, с интервалом около 1 часа, с интервалом от приблизительно 1 часа до
- 45 приблизительно 2 часов, с интервалом от приблизительно 2 часов до приблизительно 3 часов, с интервалом от приблизительно 3 часов до приблизительно 4 часов, с интервалом от приблизительно 4 часов до приблизительно 5 часов, с интервалом от приблизительно 5 часов до приблизительно 6 часов, с интервалом от приблизительно

6 часов до приблизительно 7 часов, с интервалом от приблизительно 7 часов до приблизительно 8 часов, с интервалом от приблизительно 8 часов до приблизительно 9 часов, с интервалом от приблизительно 9 часов до приблизительно 10 часов, с интервалом от приблизительно 10 часов до приблизительно 11 часов, с интервалом от  
 5 приблизительно 11 часов до приблизительно 12 часов, с интервалом не более 24 часов или с интервалом не более 48 часов. В предпочтительных воплощениях два или более активных ингредиента вводят в ходе одного посещения пациента.

В других воплощениях активные ингредиенты вводят с интервалом приблизительно от 2 до 4 дней, с интервалом приблизительно от 4 до 6 дней, с интервалом около 1  
 10 недели, с интервалом приблизительно от 1 до 2 недель или с интервалом более 2 недель. В предпочтительных воплощениях активные ингредиенты вводят в течение временного интервала, когда оба активных ингредиента все еще профилактически и терапевтически активны. Квалифицированный специалист в данной области мог бы определить такой временной интервал, установив время полужизни вводимых активных ингредиентов.

В конкретных воплощениях активные ингредиенты по изобретению циклически вводят пациенту. Циклическая терапия включает введение первого активного  
 15 ингредиента, такого как ингибитор Axl, в течение периода времени, за которым следует введение второго и/или третьего активного ингредиента в течение периода времени, и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить  
 20 развитие устойчивости к одной или более чем одной терапии, устранить или уменьшить побочные эффекты одной из терапий и/или улучшить эффективность лечения.

В конкретных воплощениях активные ингредиенты вводят в ходе цикла менее приблизительно 3 недель, примерно один раз в две недели, примерно один раз в 10 дней или примерно один раз в неделю. Один цикл может включать введение активного  
 25 ингредиента путем вливания в течение приблизительно 90 минут за цикл, приблизительно 1 часа за цикл, приблизительно 45 минут за цикл. Каждый цикл может включать по меньшей мере 1 неделю перерыва, по меньшей мере 2 недели перерыва, по меньшей мере 3 недели перерыва. Количество циклов введения составляет от приблизительно 1 до приблизительно 12 циклов, более обычно от приблизительно 2 до приблизительно  
 30 10 циклов и более обычно от приблизительно 2 до приблизительно 8 циклов.

В еще других воплощениях активные ингредиенты комбинированных терапий по изобретению вводят при периодических режимах дозирования либо в ходе непрерывного вливания, либо повторяющегося введения без длительных перерывов. Такое  
 35 периодическое введение может включать дозирование с постоянными интервалами без перерывов. Обычно химиотерапевтические вещества, в частности цитотоксические вещества, используют в малых дозах. Такие режимы дозирования включают длительное ежедневное введение относительно малых доз в течение продолжительных периодов времени. В одном воплощении применение малых доз химиотерапевтического вещества может снизить до минимума токсические побочные эффекты и исключить перерывы.  
 40 В конкретных воплощениях активные ингредиенты вводят в виде постоянной малой дозы или непрерывного вливания, изменяющегося от приблизительно 24 часов до приблизительно 2 дней, до приблизительно 1 недели, до приблизительно 2 недель, до приблизительно 3 недель, до приблизительно 1 месяца, до приблизительно 2 месяцев, до приблизительно 3 месяцев, до приблизительно 4 месяцев, до приблизительно 5  
 45 месяцев, до приблизительно 6 месяцев. Планирование подобных режимов дозирования может быть оптимизировано квалифицированным онкологом.

В других воплощениях активные ингредиенты вводят параллельно пациенту, так что дозы химиотерапевтического вещества вводят отдельно в течение еще такого

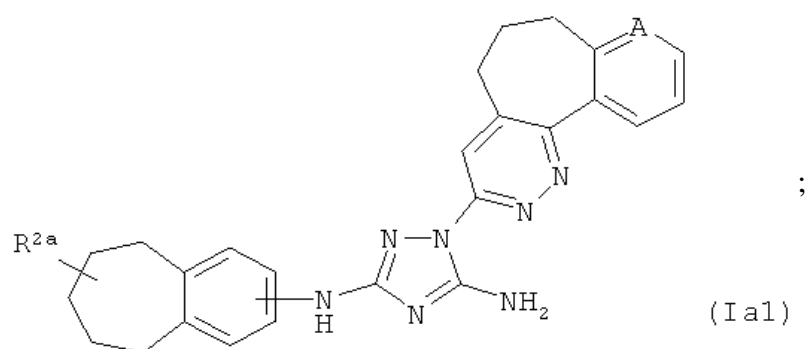
промежутка времени, чтобы ингибитор AxI мог действовать вместе с химиотерапевтическим веществом. Например, химиотерапевтическое вещество можно вводить один раз в неделю и ингибитор AxI можно вводить каждый день. Другими словами, режимы дозирования активных ингредиентов выполняют параллельно, даже если активные ингредиенты не вводят одновременно или в течение одного и того же визита пациента.

В предпочтительном воплощении ингибитор AxI вводят пациенту каждый день и одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество вводят один раз в неделю.

Получение соединений формулы (I)

Соединения формулы (I), применяемые в комбинированных терапиях по изобретению, могут быть получены при использовании методик органического синтеза, известных квалифицированным специалистам в данной области, а также с помощью способов, описанных в опубликованной патентной заявке РСТ №2008/083367, которая включена сюда полностью путем ссылки на нее. Конкретные примеры соединений формулы (I) можно найти в этой публикации.

Альтернативно, конкретные соединения формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, могут быть получены с помощью способов, раскрытых здесь. А именно, следующие Реакционные Схемы иллюстрируют способы получения соединений формулы (I), имеющих следующую формулу (Ia1):



где:

A представляет собой =C(H)- или =N-;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-N(R^{12a})_2$  и  $-N(R^{12a})C(O)R^{12a}$ ,

или  $R^{2a}$  представляет собой N-гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гало и  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ , каждый  $R^{12a}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила;

$R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного циклоалкилалкила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероарилалкила; и

$R^{21}$  независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи или возможно замещенной неразветвленной или разветвленной алкиленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли.

Понятно, что средний специалист в данной области мог бы получить соединения формулы (Ia1) с помощью способов, похожих на описанные здесь способы, или с помощью способов, известных среднему специалисту в данной области. Также понятно, что средний специалист в данной области мог бы получить подобным образом, как описано ниже, другие соединения формулы (Ia1) и соединения формулы (Ib1), как изложено выше в разделе Воплощений, не проиллюстрированные более точно ниже, используя соответствующие исходные составляющие и модифицируя параметры синтеза при необходимости.

Также понятно, что на следующих Реакционных Схемах и на протяжении всего этого описания сочетания заместителей и/или переменных на изображенных формулах допустимы, только если такие сочетания приводят к устойчивым соединениям.

Также квалифицированным специалистам в данной области понятно, что в описанных ниже процессах функциональные группы промежуточных соединений могут быть при необходимости защищены с помощью подходящих защитных групп. Такие функциональные группы включают гидроксиды, амины, меркапты и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксидов включают триалкилсилилы или диарилалкилсилилы (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и подобные. Подходящие защитные группы для аминов, амидов и гуанидинов включают бензил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и подобные. Подходящие защитные группы для меркаптов включают -C(O)-R" (где R" представляет собой алкил, арил или арилалкил), п-метоксибензил, тритил и подобные. Подходящие защитные группы для карбоновых кислот включают алкильные, арильные или арилалкильные эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методиками, которые известны среднему специалисту в данной области, и как описано здесь.

Использование защитных групп описано подробно в Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Квалифицированному специалисту в данной области понятно, что защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как, но не ограничиваясь этим, смола Ванга, смола Ринка или 2-хлортритил-хлоридная смола.

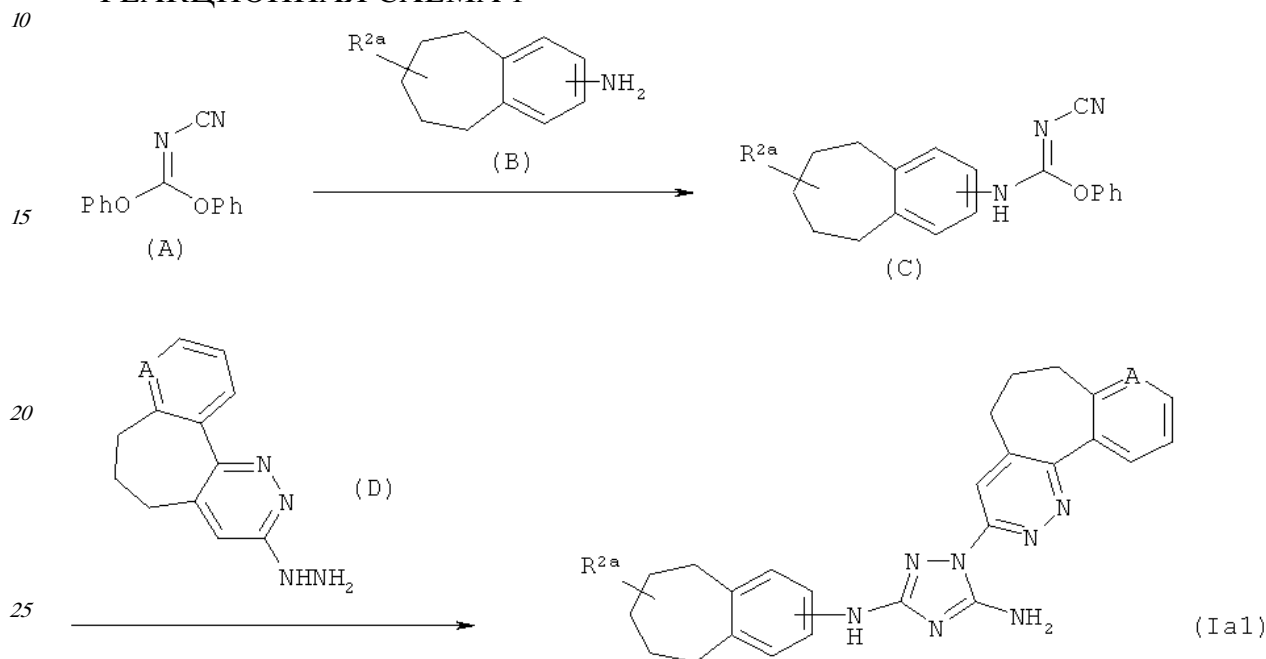
Также квалифицированным специалистам в данной области понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений по этому изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковой, они могут быть введены к млекопитающему и впоследствии метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые фармакологически активны. Поэтому такие производные могут быть описаны как «пролекарства».

В общем, исходные составляющие могут быть получены от таких поставщиков, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA, и т.д., или синтезированы согласно источникам, известным квалифицированным специалистам в данной области (смотрите например *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5-ое издание (Wiley, Декабрь 2000)), или получены, как описано в этом изобретении. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали в CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD, ацетоне-d<sub>6</sub> с триметилсиланом (ТМС) в качестве внутреннего стандарта, используя аппарат Gemini 300 МГц. Реагенты и растворители получали из промышленных источников и использовали без дополнительной очистки. Колоночную флэш-хроматографию осуществляли, используя силикагель (230-400 меш) при положительном давлении азота. Аппараты ЖХМС системы Waters использовали для записи ЖХМС

спектров для измерения чистоты и массы. Деионизированную воду использовали для разбавления реакционных смесей и промывки продуктов. Используемый солевой раствор получали, растворяя хлорид натрия в деионизированной воде до точки насыщения.

Соединения формулы (Ia1), как описано выше, обычно получают, как проиллюстрировано ниже на Реакционной Схеме 1, где A и R<sup>2a</sup> являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia1), и Ph представляет собой фенильную группу:

#### РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 1



Соединения формулы (A), формулы (B) и формулы (D) имеются в продаже, или могут быть получены способами, известными квалифицированному специалисту в данной области, или способами, раскрытыми здесь.

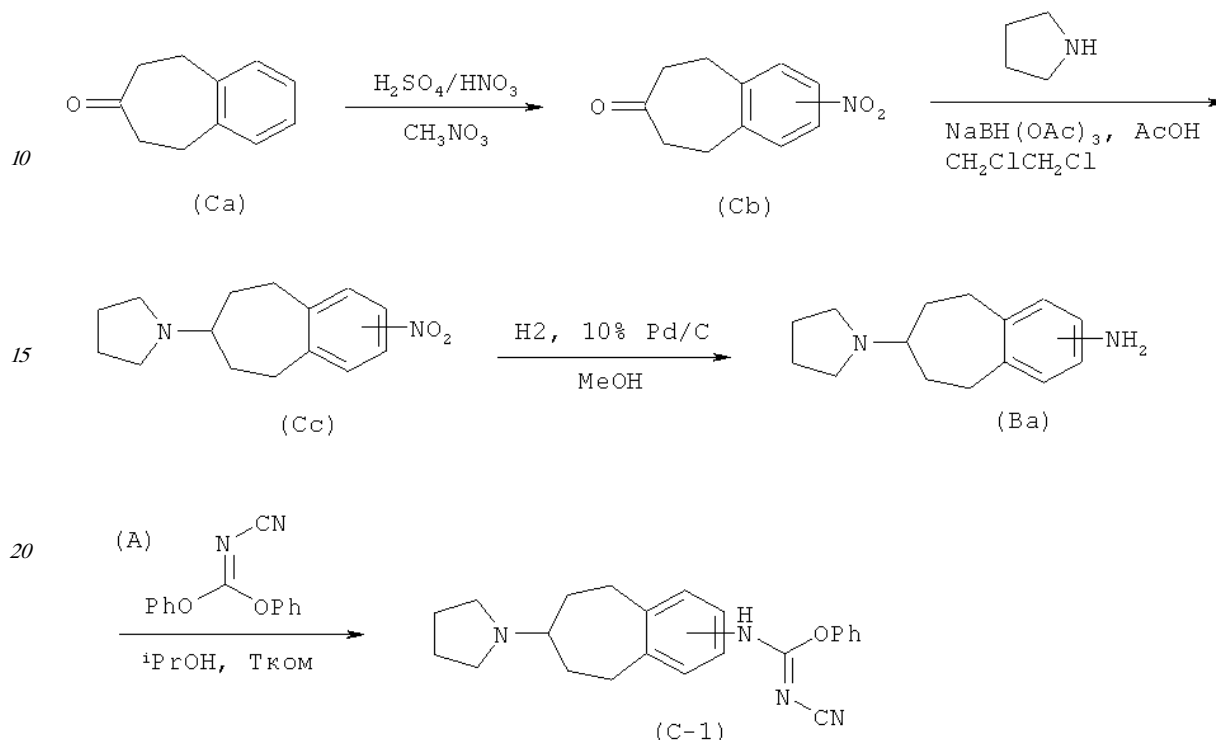
В общем, соединения формулы (Ia1) получают, как изложено на Реакционной Схеме 1, сначала обрабатывая дифенил цианокarbонимидаат (A) (где фенильные группы могут быть заменены другими подходящими группами или подходяще замещенными группами, известными квалифицированному специалисту в данной области) (1,1 эквив) эквивалентным количеством анилина формулы (B) в полярном растворителе, включая, но не ограничиваясь этим, изопропиловый спирт, при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт диарилизомочевины формулы (C) обычно выпадает в осадок, и выделение может быть выполнено путем фильтрации, промывки с соответствующим растворителем и сушки. Гидрат гидразина формулы (D) (2 эквивалента) добавляют к взвеси соединения формулы (C) в спирте или другом подходящем растворителе. Как правило, реакция циклизации протекает при температуре окружающей среды и продукт триазола формулы (Ia1) может быть выделен с помощью стандартных методик выделения.

Соединения формулы (Ib1), как изложено выше в разделе Воплощений, могут быть получены с использованием синтетического подхода, приведенного на Реакционной Схеме 1, при переменных количествах в зависимости от стерической и электронной природы исходных веществ, а также используемых особых реакционных условий. В некоторых случаях соединения формулы (Ib1) выделяют в виде побочных изомеров наряду с соединениями формулы (Ia1) в виде основных изомеров, например во время

колоночной хроматографии, как описано здесь.

Соединения формулы (C-1) являются соединениями формулы (C), как изложено выше на Реакционной Схеме 1, где R<sup>2a</sup> представляет собой пирролидин-1-ил. Они могут быть получены согласно способу, описанному ниже на Реакционной Схеме 2:

## РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 2



Соединения формулы (Ca) и формулы (A) имеются в продаже, или могут быть получены согласно способам, описанным здесь, или известным квалифицированному специалисту в данной области. Соединения формулы (Ba) являются соединениями формулы (B), как изложено выше на Реакционной Схеме 1.

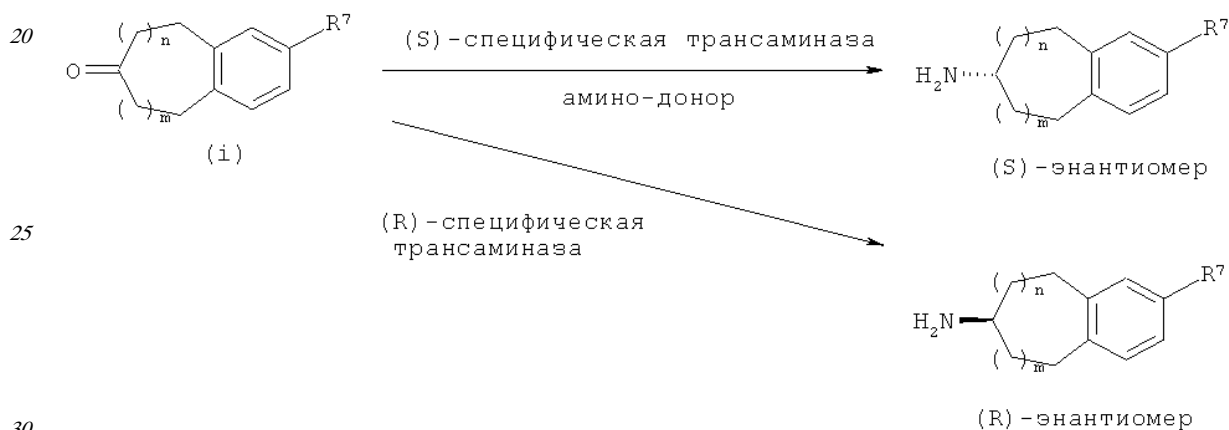
В общем, соединения формулы (C-1) получают, например, как изложено выше на Реакционной Схеме 2, в ходе нитрования бензо[7]аннулена формулы (Ca) с образованием нитросоединения формулы (Cb). Восстановительное аминирование кетогруппы в кетоне формулы (Cb) дает пирролидин-замещенное соединение формулы (Cc). Восстановление нитрогруппы пирролидин-замещенного соединения формулы (Cc), например в ходе каталитического гидрирования, дает анилин формулы (Ba). Реакция анилина формулы (Ba) с дифенил цианокарбонимидатом формулы (A) дает соединение формулы (C-1). Соединения формулы (C-1) являются энантиомерными. Энантиомеры соединения (C-1) и похожие соединения по изобретению могут быть выделены, например с помощью хиральной ВЭЖХ.

Стереоселективное аминирование конкретных циклических кетонов, таких как соединения формулы (Cb), как изложено выше, может быть очень затруднительным или неосуществимым. Соответственно далее описан один способ получения соединений формулы (Ia1) и (Ib1) с использованием трансаминаз, что дает энантиомерно чистые первичные амины из циклических кетонов, особенно из циклических кетонов, конденсированных с замещенным ароматическим кольцом.

Трансаминазы (также известные как аминотрансферазы) являются ферментами, которые катализируют реакцию переаминирования между молекулой amino-донора (такой как амин или аминокислота) и молекулой amino-акцептора (такой как кетон или  $\alpha$ -кетокислота). А именно, ферментативное переаминирование включает удаление

аминогруппы из молекулы amino-донора (приводя к карбонильной группе) и переход аминогруппы в молекулу amino-акцептора (или  $\alpha$ -кетокислоты) путем превращения кетонной группировки в амин (или аминокислоту). Описание трансаминаз и их применение в стерео-селективном синтезе можно найти в «Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2<sup>0e</sup> издание) (2002)», от J.David Rozzell и Andreas S.Bommarius, стр. 873-893, который включен сюда полностью путем ссылки на него.

Трансаминазы особенно подходят для ферментативного синтеза хиральных аминов из соответствующих кетонных предшественников. Имеющиеся в продаже трансаминазы можно использовать, чтобы добиться хирального ферментативного аминирования требуемого исходного вещества при получении соединений по изобретению. А именно, кетон следующей формулы (i), где n и m являются одинаковыми и представляют собой 0, 1 или 2, и R представляет собой нитро, гало или  $-C(O)OR^{12a}$  (где  $R^{12a}$  является таким, как описано выше для соединений формулы (Ia1)), можно превратить при подходящих условиях в соответствующий (S)-энантиомер и (R)-энантиомер, где углерод, к которому аминогруппа присоединена, имеет либо (S), либо (R) конфигурацию, соответственно используя (S)-специфическую трансаминазу и молекулу amino-донора, такую как L-аланин, или (R)-специфическую трансаминазу и молекулу amino-донора, такую как L-аланин, как показано ниже:



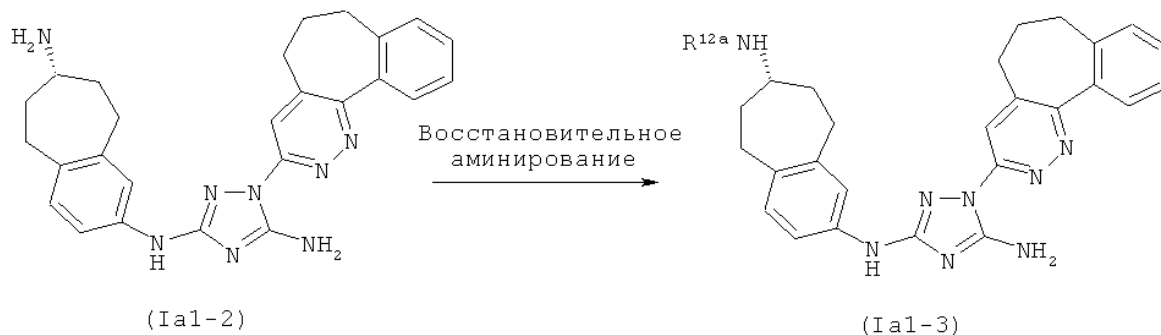
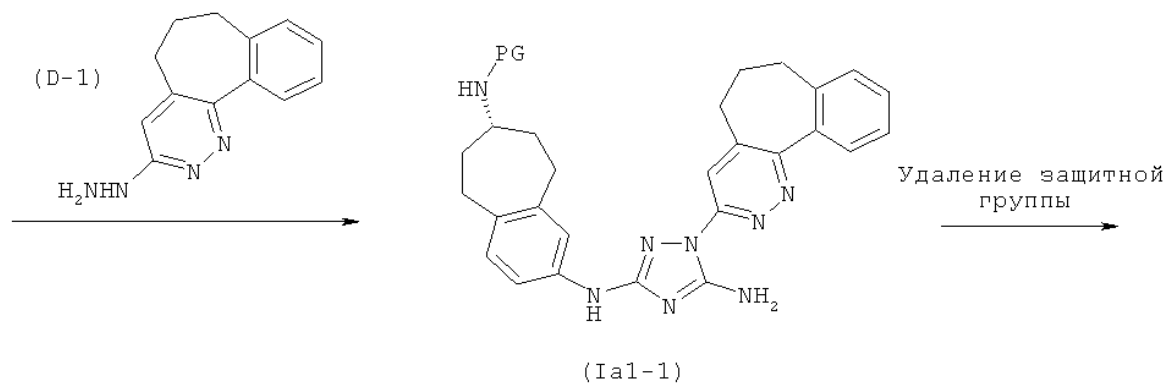
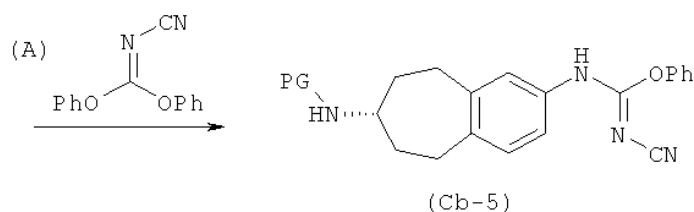
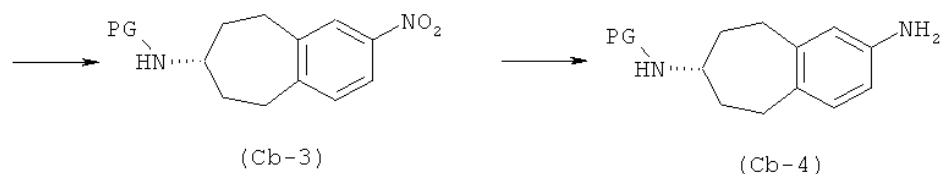
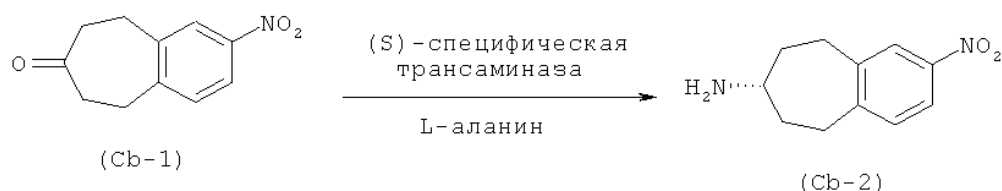
Среднему специалисту в данной области следует учитывать, что аминогруппа (S)-энантиомера и (R)-энантиомера может быть дополнительно функционализирована в ходе стандартных процедур, известных квалифицированному специалисту в данной области. Например, обработка вышеприведенного (S)-энантиомера с 1,4-дибромбутаном при соответствующих условиях алкилирования приведет к превращению аминогруппы в 1-пирролидинильную группу без рацемизации хирального центра. Альтернативно, обработка вышеприведенного (S)-энантиомера с соответствующим ацилирующим реагентом приведет к соответственно ацилированной аминогруппе, и так далее.

Используя подходящую трансаминазу для превращения циклического кетона формулы (i) в соответствующий энантиомер, соответствующий энантиомер можно выделить с э.и. более 80% и предпочтительно э.и. более 90%.

Следующая Реакция 3, где соединение формулы (Cb-1) является I соединением формулы (i), как описано выше, и PG представляет собой азот-защитную группу, иллюстрирует способ получения хирального соединения формулы (Ia1) с использованием трансаминазы, как описано выше:

### РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 3





Соединения формулы (Cb-1) имеются в продаже, или могут быть получены способами, известными квалифицированному специалисту в данной области. Соединения формулы (D-1) можно получить согласно способам, известным квалифицированному специалисту в данной области, или способами, раскрытыми здесь, (S)-специфическая трансаминаза имеется в продаже от Codexis. Предпочтительно (S)-специфическая трансаминаза является АТА-103 от Codexis.

В общем, соединения формулы (Ia1-1) получают способом, раскрытым выше на Реакционной Схеме 3, сначала превращая кетон формулы (Cb-1) в хиральное соединение формулы (Cb-2), где аминогруппа от молекулы amino-донора, предпочтительно L-аланина, переходит в кетон формулы (Cb-1) в ходе реакции ферментативного переаминирования при соответствующих условиях. А именно, кетон формулы (Cb-1) обрабатывают избыточным молярным количеством молекул amino-донора в

присутствии каталитического количества трансаминазы, предпочтительно (S)-специфической трансаминазы, и стехиометрическим или превышающим стехиометрическое количество смеси пирувата редуктазы, что восстанавливает (деактивирует) 2-кетокислотный побочный продукт, таким образом, направляя реакцию в требуемом направлении. Предпочтительно смесь пирувата редуктазы является PRM-102 от Codexix. Реакцию проводят при температуре окружающей среды при pH между примерно 7,5 и примерно 8,0, и в течение периода времени между примерно 24 часами и примерно 6 днями, предпочтительно в течение примерно 4 дней. Хиральное соединение формулы (Cb-2) выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Альтернативно, реакцию переаминирования можно завершить путем перевода реакции во вторую реакцию, в ходе которой расходуется побочный продукт 2-кетокислоты на по существу необратимой стадии, как описано более подробно в «Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2<sup>0e</sup> издание) (2002)», от J.David Rozzell и Andreas S.Bommarius, стр. 873-893.

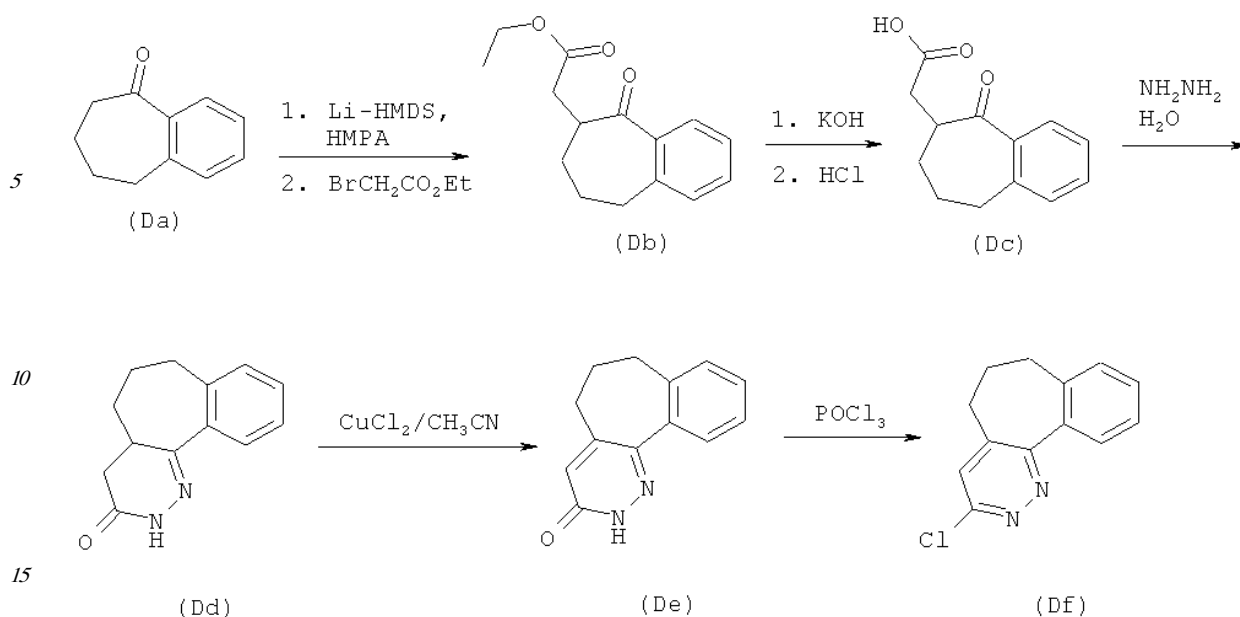
Аминогруппу хирального соединения формулы (Cb-2) затем защищают в ходе стандартных процедур защиты атома азота, что дает соединение формулы (Cb-3), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области. Затем соединение формулы (Cb-3) обрабатывают при стандартных условиях восстановления, таких как обработка с H<sub>2</sub>/Pd, что дает соответствующее анилиновое соединение формулы (Cb-4), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области. Затем соединение формулы (Cb-4) обрабатывают дифенил цианокарбонимидатом формулы (A), что дает соединение формулы (Cb-5), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Затем соединение (Cb-5) обрабатывают соединением формулы (D-1) в присутствии апротонного растворителя, предпочтительно толуола, при температуре между примерно 80°C и примерно 100°C в течение периода времени между примерно 12 часами и примерно 36 часами, предпочтительно в течение примерно 24 часов, что дает соединение формулы (Ia1-1), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области. Соединение формулы (Ia1-1) является соединением формулы (Ia1), как изложено выше.

Защитную группу соединения формулы (Ia1-1) можно удалить при стандартных условиях снятия защиты, известных квалифицированному специалисту в данной области, таких как кислотный гидролиз, что дает соединение формулы (Ia1-2), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области. Затем соединение формулы (Ia1-2) можно обработать соответствующим альдегидом или кетоном при стандартных условиях восстановительного аминирования, что дает соединение формулы (Ia1-3), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Соединения формулы (D-1), используемые на вышеприведенной Реакционной Схеме 3, являются соединениями формулы (D), как показано выше на Реакционной Схеме 1, где A представляет собой =C(H)-. Соединения формулы (D-1) могут быть получены согласно способу, раскрытому ниже на Реакционной Схеме 4:

#### РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 4



Соединения формулы (Da) имеются в продаже, или могут быть получены способами, известными квалифицированному специалисту в данной области, или способами, раскрытыми здесь.

В общем, соединения формулы (D-1) получают, как изложено выше на Реакционной Схеме 3, сначала растворяя соединение формулы (Da) (1,0 эквив.) в безводном апротонном полярном растворителе или смеси таких растворителей, например тетрагидрофуране с гексаметилфосфорамином (ГМФА) (1,2 эквив.). Полученный в результате раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение примерно 10 минут и затем охлаждают до температуры между примерно -10°C и примерно 5°C, предпочтительно до 0°C. Затем сильное основание, бис(триметилсилил) амид лития (Li-HMDS) (1,1 эквив.), добавляют по каплям к перемешиваемой смеси в течение периода времени между примерно 20 минутами и 40 минутами, предпочтительно в течение 30 минут, поддерживая температуру полученной в результате смеси между примерно -10°C и примерно 5°C, предпочтительно при 0°C. Этилбромацетат (2,5 эквив.) затем добавляют к полученному в результате аниону (Da) и полученную в результате смесь перемешивают в течение дополнительного периода времени между примерно 5 минутами и 15 минутами, предпочтительно в течение примерно 10 минут, и затем нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают при температуре окружающей среды в течение периода времени между примерно 30 минутами и 3 часами, предпочтительно в течение примерно 2 часов. Соединение формулы (Db) затем выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области, таких как выпаривание растворителя и очистка с помощью флэш колоночной хроматографии.

Затем соединение формулы (Db) обрабатывают в условиях щелочного гидролиза с образованием соединения формулы (Dc), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Затем соединение формулы (Dc) (1,0 эквив.) обрабатывают гидратом гидразина (1,25 эквив.) в присутствии полярного протонного растворителя, такого как этанол, что дает соединение формулы (Dd), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Смесь соединения формулы (Dd) (1,0 эквив.) и безводного хлорида меди (II) (2,0 эквив.) затем нагревают с обратным холодильником в ацетонитриле, что дает ненасыщенное соединение формулы (De), которое выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Смесь соединения формулы (De) и фосфорилхлорида нагревают с обратным холодильником в течение периода времени между примерно 1 часом и 3 часами, предпочтительно в течение примерно 2 часов, чтобы ароматизировать и хлорировать кольцо, содержащее N-N связь. После охлаждения до температуры окружающей среды соединение формулы (Df) выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

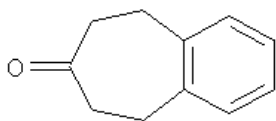
Смесь соединения формулы (Df) (1,0 эквив.) и безводного гидразина (19,8 эквив.) в протонном растворителе, таком как этанол, нагревают с обратным холодильником в течение периода времени между примерно 4 часами и 24 часами, предпочтительно в течение примерно 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют к смеси воду и соединение формулы (D-1) затем выделяют из реакционной смеси с помощью стандартных методик выделения, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Все соединения по изобретению, которые находятся в форме свободного основания или кислоты, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли в ходе обработки соответствующим неорганическим или органическим основанием или кислотой с помощью способов, известных среднему специалисту в данной области. Соли соединений по изобретению могут быть преобразованы в форму их свободного основания или кислоты с помощью стандартных методик, известных квалифицированному специалисту в данной области.

Следующие конкретные Процедуры Синтеза (для промежуточных соединений) и Примеры Синтеза (для соединений формулы (Ia1) и (Ib1)) приведены в качестве руководства, чтобы помочь в применении на практике изобретения, и подразумевается, что они не ограничивают объем изобретения.

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 1

Синтез 7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена  
Соединение формулы (Ca)



А. Метилат натрия (9,4 г, 174,2 ммоль) добавляли в 250 мл колбу с безводным метанолом (100 мл) при 0°C. Затем твердое вещество растворяли, полученный в результате раствор нагревали до температуры окружающей среды и добавляли к раствору диметил ацетон-1,3-дикарбоксилата (15,2 г, 87,1 ммоль) и о-ксилилен дибромида, известного также как 1,2-бис(бромметил)бензол, (20 г, 75,7 ммоль) в 100 мл безводного ТГФ при 0°C по каплям в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Летучие компоненты выпаривали, остаток выливали в 40 мл 10% раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (EtOAc) (200 мл x2). Объединенные экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. После выпаривания оставшееся масло непосредственно использовали на следующей стадии.

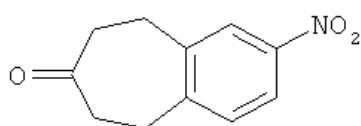
Б. Неочищенный диметил 7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-6,8-

дикарбоксилат растворяли в 200 мл этанола (EtOH) и затем 100 мл 2 н КОН. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником при 85°C в течение 17 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды летучие компоненты выпаривали. К остатку добавляли 120 мл 2 н HCl при 0°C, неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (200 мл ×2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором. После сушки (MgSO<sub>4</sub>), фильтрации и концентрирования остаток очищали с помощью флэш колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc 8:1), что давало 6,6 г (57%) 7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена в виде белого твердого вещества: Тпл 40-41°C; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H); ЖХ-МС: 161 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 2

Синтез 2-нитро-8,9-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-7(6H)-она

Соединение формулы (Cb)

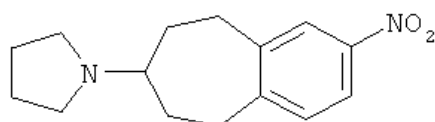


К раствору холодной (0°C) концентрированной серной кислоты (15 мл) добавляли 70% азотную кислоту (15 мл) по каплям в течение 30 минут. Добавление регулировали, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже 5°C. После добавления полученный в результате раствор переносили в капельную воронку и по каплям добавляли к раствору 7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена (14 г, 87,5 ммоль) в нитрометане (80 мл) при 0°C в течение 40 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем добавляли ледяную воду (~80 мл) к реакционной смеси и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Затем смесь переносили в делительную воронку, где слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные слои промывали холодной водой, насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. После сушки (MgSO<sub>4</sub>), фильтрации и концентрирования остаток очищали с помощью флэш колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc = 3:1 до 2:1), что давало смесь нитро региоизомеров (~15 г), которую затем очищали в ходе перекристаллизации из МТБЭ (метил-трет-бутилового эфира, 180 мл), что давало 7,3 г 2-нитро-8,9-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-7(6H)-она (выход 40%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10-8,06 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 4H); ЖХ-МС: 206 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 3

Синтез 1-(2-нитро-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)пирролидина

Соединение формулы (Cc)



Пирролидин (0,85 г, 12 ммоль) и 2-нитро-7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен (2,05 г, 10 ммоль) смешивали с 1,2-дихлорэтаном (35 мл) и затем обрабатывали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,18 г, 15 ммоль) и AcOH (0,60 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, и продукт экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические

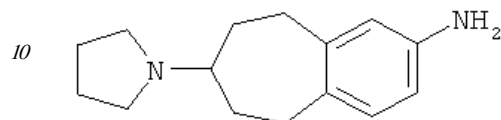
слои объединяли и высушивали над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель выпаривали, и остаток очищали с помощью флэш колоночной хроматографии, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMA} = 1/1$  ( $\text{DMA} = \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/30\% \text{NH}_3 = 80/19/1$ ), что давало 1-(2-нитро-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо

5 [7]аннулен-7-ил)пирролидин, желтое масло (2,2 г, 85%); МС (m/e): 261 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 4

Синтез 1-(2-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)пирролидина

Соединение формулы (Ba)



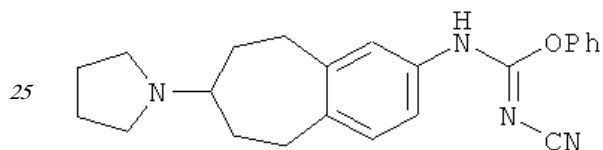
Смесь 1-(2-нитро-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)пирролидина (2,0 г; 7,69 ммоль) и 10% палладия на угле (0,2 г, ~50% воды) в метаноле (150 мл) встряхивали в атмосфере водорода (40 psi) в течение 1 часа. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало 1-(2-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]

аннулен-7-ил)пирролидин в виде масла (количественный выход); МС (m/e): 231 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 5

20 Синтез фенил N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидата

Соединение формулы (C-1)



Смесь 1-(2-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)пирролидина (1,7 г; 7,39 ммоль) и дифенил цианокарбонимидата (1,76 г, 7,39 ммоль) в 20 мл изопропанола перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали изопропанолом и эфиром и высушивали, что давало фенил N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)

карбамимидат в виде белого твердого вещества (2,2 г, 80%). МС (m/e): 375 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 6

35 Выделение фенил (S)-N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидата и фенил (R)-N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидата

Энантиомеры соединения формулы (C-1)

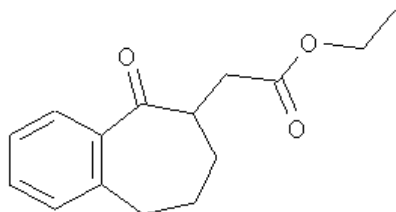
40 Фенил N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидат (0,43 г, рацемический) элюировали из хиральной хроматографической колонки с подвижной фазой: этанол/MeOH/триэтиламин = 1/1/0,2%, что давало фенил (S)-N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидат и фенил (R)-N'-циано-N-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидат: хиральная колонка: Chiralcel OJ, 21,2x250 мм, 10 мкм; наполнитель: целлюлоза трис-(4-метилбензоат), нанесенный на 10 мкм силикагелевый субстрат. Скорость потока 9,9 мл/мин, растворимость образца 30 мг/мл в метаноле. Отдельные энантиомеры выделяли в количествах 170 мг и 190 мг, соответственно. Абсолютную конфигурацию каждого энантиомера не определяли в

это время.

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 7

Синтез этил 2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)ацетата

Соединение формулы (Db)



К смеси 1-бензосуберона (5,0 г, 31,2 ммоль, Aldrich) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) добавляли гексаметилфосфорамид (6,5 мл, 37,5 ммоль) (99%, Aldrich).

Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут и затем охлаждали до 0°C на водяной бане со льдом, 1,0 М раствор

бис(триметилсилил)-амида лития в ТГФ (32,7 мл, 32,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 минут. После добавления реакцию смесь перемешивали при 0°C в

течение 30 минут. Затем добавляли этилбромацетат (8,7 мл, 78,1 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут реакцию смесь нагревали до

температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Растворитель

выпаривали, остаток разбавляли этилацетатом (EtOAc) (300 мл) и промывали водой и соевым раствором. После сушки (MgSO<sub>4</sub>), фильтрации и концентрирования остаток

очищали с помощью флэш колоночной хроматографии, элюируя гексанами - этилацетатом (6:1→4:1), что давало 6,6 г соединения формулы (Db), этил 2-(5-оксо-

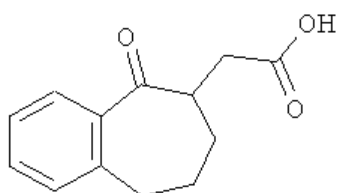
6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)ацетат, в виде оранжевого масла (84%), <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,21 (m, 4H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,20-1,58 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 3H); ЖХМС: степень чистоты:

91,8%; МС (m/e): 247 (MН<sup>+</sup>).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 8

Синтез 2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)уксусной кислоты

Соединение формулы (Dc)



Соединение формулы (Db), этил 2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)ацетат, (6,6 г, 26,8 ммоль) растворяли в этаноле (EtOH) (30 мл), затем добавляли 10%

водный раствор гидроксида калия (KOH) (37,5 мл, 67 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до

температуры окружающей среды EtOH удаляли выпариванием. Остаток дважды экстрагировали EtOAc (15 мл ×2). Затем водный слой переносили в колбу и охлаждали

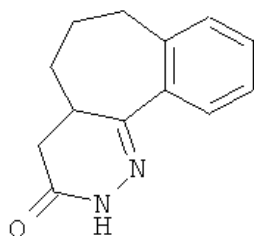
на водяной бане со льдом, по каплям добавляли конц. HCl для доведения pH примерно до 2,0. Затем добавляли EtOAc (60 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали соевым раствором. После сушки (MgSO<sub>4</sub>),

фильтрации и концентрирования получали соединение формулы (Dc), 2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)уксусную кислоту, в виде оранжевого масла (5,7

г, 97%);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,71-7,68 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,12-2,91 (m, 3H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H); ЖХ-МС: степень чистоты: 100%; МС (m/e): 219 ( $\text{M}^+$ ).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 9

Синтез 4а,5,6,7-тетрагидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[с]пиридазин-3(4Н)-она  
Соединение формулы (Dd)



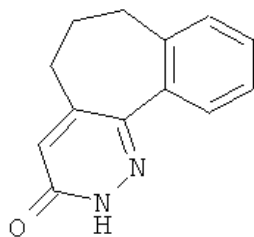
А. Смесь соединения формулы (Dc), 2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-6-ил)уксусной кислоты, (5,7 г, 26,1 ммоль) и гидрата гидразина (1,6 мл, 32,7 ммоль) в 20 мл этанола нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали и фильтровали (промывали небольшим количеством EtOH), что давало соединение формулы (Dd), 4а,5,6,7-тетрагидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[с]пиридазин-3(4Н)-он, в виде белого твердого вещества (4,7 г, 84%);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,61 (bs, 1H), 7,53-7,14 (m, 4H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,58 (dd,  $J=15,3, 16,8$  Гц, 1H), 2,31 (dd,  $J=12,0, 16,8$  Гц, 1H), 1,96-1,59 (m, 4H); ЖХ-МС: степень чистоты: 100%; МС (m/e): 215 ( $\text{M}^+$ ).

Б. Альтернативно, смесь бензосуберона (10,6 г, 66,2 ммоль), моногидрата глиоксиловой кислоты (6,08 г, 66,2 ммоль), гидроксида натрия (10,6 г, 265 ммоль), этанола (40 мл) и воды (100 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали, затем разбавляли водой и дважды экстрагировали дихлорметаном (последовательно отбрасывая). Затем водный слой подкисляли 10% водной соляной кислотой. Для охлаждения добавляли лед. Затем смесь фильтровали, что давало бледно-желтое твердое вещество, 10,5 г (после сушки на воздухе). Затем неочищенное твердое вещество нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 часа со смесью уксусной кислоты (60 мл), воды (30 мл) и цинковой пыли (6 г). Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток нагревали с этанолом (25 мл) и моногидратом гидразина (10 мл) с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток кристаллизовался из бензола/этанола, 1/1, что давало 4а,5,6,7-тетрагидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[с]пиридазин-3(4Н)-он в виде белого твердого вещества, 2,31 г;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 215 ( $\text{M}^+$ ). Эта процедура следует из той, что изложена V.Peesapati and S.C.Venkata, Indian J. Chem., 41B, 839 (2002).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 10

Синтез 6,7-дигидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3(5Н)-она  
Соединение формулы (De)



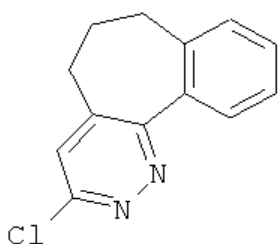


А. Смесь соединения формулы (Dd), 4а,5,6,7-тетрагидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[с]пиридазин-3(4Н)-она, (4,7 г, 22 ммоль) и безводного хлорида меди (II) (6 г, 44 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (45 мл) в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь выливали в воду со льдом (200 г) и полученное твердое вещество промывали дважды 10% раствором HCl (около 20 мл ×2) и дважды холодной водой (около 20 мл ×2). После сублимационной сушки соединение формулы (De), 6,7-дигидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3(5Н)-он, (4,2 г, 90%) получали в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,80 (bs, 1H), 7,53-7,21 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 2,66 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,45 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,14 (quant, J=6,9 Гц, 2H); ЖХ-МС: степень чистоты: 100%; МС (m/e): 213 (MН<sup>+</sup>).

Б. Альтернативно, раствор 4а,5,6,7-тетрагидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[с]пиридазин-3(4Н)-она (2,31 г, 10,74 ммоль), м-нитробензолсульфоната натрия (2,48 г, 11 ммоль), гидроксида натрия (1,86 г, 46,5 ммоль) в воде (80 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды и затем подкисляли концентрированной соляной кислотой. Твердое вещество, которое выпадало в осадок, отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из этанола, что давало 6,7-дигидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3(5Н)-он в виде желто-коричневых кристаллов, 1,46 г; <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 13,04 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 213 (M+H).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 11

Синтез 3-хлор-6,7-дигидро-5/7-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазина  
Соединение формулы (Df)



А. Смесь соединения формулы (De), 6,7-дигидро-2Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3(5Н)-она, (4,0 г, 19,3 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды летучие компоненты выпаривали. Остаток выливали в смесь ледяной воды и бикарбоната натрия, добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл), чтобы растворить твердое вещество. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> еще раз. Объединенные органические слои промывали солевым раствором. После сушки (MgSO<sub>4</sub>), фильтрации и концентрирования соединение формулы (Df), 3-хлор-6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин, получали в виде желтого твердого вещества (4,3 г, 99%),

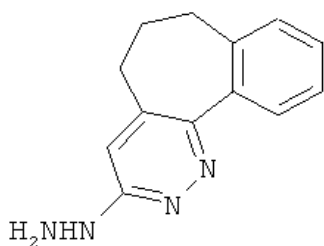
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (m, 1H), 7,45-7,24 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,27 (quant,  $J=6,9$  Гц, 2H); ЖХ-МС: степень чистоты: 100%; МС (m/e): 231 ( $\text{MH}^+$ ).

Б. Альтернативно, 6,7-дигидро-2H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3(5H)-он нагревали с 20 мл оксихлорида фосфора (III) при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4,75 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток обрабатывали льдом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Твердое вещество, которое образовывалось, отфильтровывали, тщательно промывали водой и высушивали на воздухе, что давало соответствующий 3-хлор-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин (1,6 г);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 231/233 (M+H).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 12

Синтез 3-гидразино-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазина

Соединение формулы (D-1)



А. Смесь соединения формулы (Df), 3-хлор-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазина, (4,3 г, 18,6 ммоль) и безводного гидразина (11,7 мл, 370 ммоль) в 45 мл этанола нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли 5 мл воды и затем выпаривали летучие компоненты. К твердому остатку добавляли холодную воду (около 80 мл). После обработки ультразвуком в течение 10 минут полученное в результате твердое вещество собирали в ходе фильтрации и промывали три раза холодной водой. После сублимационной сушки соединение формулы (D-1), 3-гидразино-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин, (4,14 г, 98%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества,  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,59 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,54 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,47 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,18 (quant,  $J=6,9$  Гц, 2H); ЖХ-МС: степень чистоты: 100%; МС (m/e): 227 ( $\text{MH}^+$ ).

Б. Альтернативно, 3-хлор-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин (1,6 г) нагревали с безводным гидразином (4 мл) в этаноле (50 мл) при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4,75 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток распределяли между хлороформом и 1 М насыщенным водным карбонатом калия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, что давало 3-гидразино-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц) 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 227 (M+H).

#### ПРОЦЕДУРА СИНТЕЗА 13

Синтез фенил N'-циано-N-(7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидата (Cb-5)

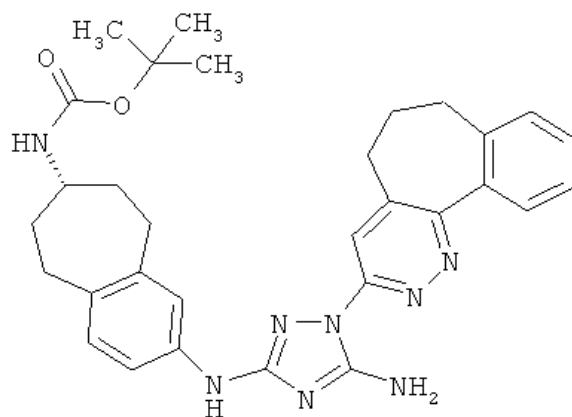
Тонкоизмельченный 2-нитро-8,9-дигидро-5H-бензо[7]аннулен-7(6H)-он (8,00 г, 39,0 ммоль) и L-аланин (34,7 г, 390 ммоль) добавляли к реакционному буферу (1000 мл,

Codexis/BioCatalytics). Смесь энергично перемешивали в течение примерно 20 минут, чтобы получить однородную суспензию (ярко-желтого цвета). Добавляли смесь пирувата редуктазы (40,0 г, PRM-102, Codexis/BioCatalytics) и трансаминазу (0,85 г, ~10,6 масс. %, АТА-103). pH реакционной смеси составлял ~7. Продолжали медленно перемешивать, pH проверяли один раз в день и, если необходимо, доводили pH до 7,0-7,5, используя 1 М NaOH. Во время реакции цвет смеси изменялся до желто-оранжевого. Через 6 дней ВЭЖХ анализ показал 99% превращение. Реакцию завершали, добавляя насыщ. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и  $\text{CHCl}_3$  (600 мл). Эту смесь энергично перемешивали, чтобы обеспечить полный переход продукта в органическую фазу. После перемешивания в течение ночи образовывалось два слоя, и органический слой содержал большое количество гелеобразного твердого вещества. Органический слой отделяли и фильтровали через крупную стеклообразную фритту (среднюю) для удаления гелеобразного твердого вещества. Водную фазу экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические слои фильтровали через  $\text{MgSO}_4$  и растворители выпаривали, что давало требуемый амин, (7S)-2-нитро-7-амино-7,8,9-тригидро-5H-бензо[7]аннулен (7,27 г, 91%, темно-красное масло).

Выделенный энантиомер затем защищали ВОС-группой, нитрогруппу восстанавливали обработкой  $\text{H}_2/\text{Pd}$  и первичный анилин обрабатывали дифенил цианокарбонимидатом (небольшой избыток) в 20 мл изопропанола, перемешивая при температуре окружающей среды в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали изопропанолом и эфиром и высушивали, что давало фенил (7S)-N'-циано-N-(7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидат в виде белого твердого вещества с высоким выходом (из отдельного энантиомера в ходе переаминирования).

#### ПРИМЕР СИНТЕЗА 1

Синтез 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина



Фенил N'-циано-N-(7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)карбамимидат (2,00 г, 4,75 ммоль) и 3-гидразино-6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин (1,08 г, 4,75 ммоль) смешивали в безводном толуоле (40 мл). Суспензию нагревали до  $90^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 24 часов. Прозрачный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, и толуол выпаривали, используя ротационный испаритель. Неочищенный продукт потом контролировали с помощью ВЭЖХ и ТСХ. Колоночная хроматография на силикагеле с использованием  $\text{CHCl}_3$  и 5%  $\text{NH}_3$  (2 М в MeOH) давала несколько прозрачных фракций продукта, которые давали

367 мг (14%) требуемого продукта, 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина. Неочищенные фракции дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, что давало еще 515 мг (20%)

требуемого продукта, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,04 (s, 1Н, NH), 7,92 (s, 1Н), 7,86 (s, 2Н), 7,69 (m, 1Н), 7,43 (m, 3Н), 7,34 (m, 1Н), 7,23 (m, 1Н), 6,96 (d, 1Н), 6,83 (d, 1Н), 3,49 (m, 1Н), 2,72-2,39 (m, 8Н), 2,22 (m, 2Н), 2,07 (s, 1Н), 1,92 (m, 2Н), 1,38 (s, 9Н), 1,17 (m, 2Н) ppm; соль трифторуксусной кислоты МС (ЭС) 553,24 (М+Н), 551,42 (М-Н).

## ПРИМЕР СИНТЕЗА 2

Следующие соединения по изобретению получали согласно способам, подобным тем, что описаны здесь:

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(ацетида)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,07 (s, 1Н), 7,93 (s, 1Н), 7,90-7,65 (m, 3Н), 7,47-7,31 (m, 3Н), 7,24 (s, 1Н), 7,00 (d, 1Н), 3,89-3,80 (m, 1Н), 2,71-2,50 (m, 8Н), 2,30-2,19 (m, 2Н), 1,96-1,88 (m, 2Н), 1,80 (s, 3Н), 1,37-1,19 (m, 2Н) ppm; МС (ЭС) 495,21 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) 8,90-8,78 (m, 1Н), 8,48 (bs, 2Н), 7,93 (s, 1Н), 7,80-7,78 (m, 1Н), 7,47-7,41 (m, 2Н), 7,38-7,30 (m, 3Н), 7,05-7,00 (m, 1Н), 3,82 (s, 3Н), 3,80-3,64 (m, 2Н), 2,94-2,81 (m, 3Н), 2,79-2,71 (m, 4Н), 2,70-2,67 (m, 3Н), 2,38-2,43 (m, 4Н), 2,38-2,29 (m, 3Н), 1,80-1,60 (m, 2Н) ppm; МС (ЭС) 565,29 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,60 (s, 1Н), 9,11 (s, 1Н), 7,92 (s, 1Н), 7,85 (s, 1Н), 7,71-7,68 (m, 1Н), 7,51-7,45 (m, 2Н), 7,39-7,33 (m, 2Н), 7,08 (d, 1Н), 3,67 (t, 1Н), 3,52 (d, 2Н), 3,18 (bs, 2Н), 2,84-2,52 (m, 6Н), 2,37-2,22 (m, 8Н), 1,58-1,41 (m, 3Н) ppm; МС (ЭС) 557,23 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,62 (s, 1Н), 9,11 (s, 1Н), 7,92 (s, 1Н), 7,81 (s, 1Н), 7,78-7,71 (m, 1Н), 7,45-7,41 (m, 2Н), 7,38-7,32 (m, 1Н), 7,04 (d, 1Н), 4,37 (d, 1Н), 4,11 (d, 1Н), 3,78 (s, 2Н), 3,59 (t, 1Н), 2,81-2,74 (m, 4Н), 2,65-2,57 (m, 7Н), 2,31-2,21 (m, 3Н), 1,59-1,40 (m, 2Н) ppm; МС (ЭС) 539,21 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,55 (s, 1Н), 9,18 (s, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,72-7,68 (m, 1Н), 7,47-7,40 (m, 2Н), 7,38-7,31 (m, 2Н), 7,05 (d, 1Н), 5,05-4,70 (bs, 3Н), 4,55 (q, 1Н), 3,64 (t, 1Н), 3,52-3,48 (m, 1Н), 3,31-3,25 (m, 1Н), 2,80-2,70 (m, 3Н), 2,62-2,52 (m, 3Н), 2,39-2,20 (m, 5Н), 2,09-1,78 (m, 4Н), 1,49-1,38 (m, 3Н) ppm; МС (ЭС) 551,27 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-

1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,11 (s, 1H), 8,97-8,90 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,10 (q, 1H), 2,85-2,57 (m, 5H), 2,52-2,42 (m, 6H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm; МС (ЭС) 593,28 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-(4-(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,90 (bs, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40-3,83 (m, 5H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 7H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H) ppm; МС (ЭС) 565,26 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,10 (bs, 3H), 3,57 (t, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,45 (m, 9H), 2,34-2,22 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 525,22 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,21 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,54-3,29 (m, 5H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,37-2,22 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm; МС (ЭС) 608,31 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 580,25 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 507,24 (М+Н), 505,33 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^5$ -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 507,25 (М+Н), 505,28 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^5$ -(7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 553,31 (М+Н), 551,47 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -(7-(7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, соль муравьиной кислоты  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,11 (s, 1H, NH), 7,93 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,65-2,45 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 553,65 (М+Н), 551,37 (М-Н); свободное основание МС (ЭС) 453,65 (М+Н), 451,39 (М-Н); соль трифторуксусной кислоты МС (ЭС) 453,14 (М+Н), 451,23 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,12 (s, 1Н, NH), 7,95 (s, 1Н), 7,82 (s, 2Н, NH<sub>2</sub>), 7,71 (m, 1Н), 7,45 (m, 3Н), 7,31 (m, 2Н), 7,05 (d, 2Н), 3,75 (t, 1Н), 2,96 (m, 4Н), 2,73 (m, 4Н), 2,65-2,42 (m, 4Н), 2,23 (m, 4Н), 1,31 (m, 2Н), 1,08 (s br, 2Н), 0,61 (d, 4Н), 0,29 (d, 4Н) ppm; МС (ЭС) 561,30 (М+Н), 559,42 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((2S)-7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,13 (s, 1Н), 8,25 (s br, 2Н), 7,81-8,00 (m, 3Н), 7,66-7,76 (m, 1Н), 7,41-7,53 (m, 3Н), 7,27-7,39 (m, 2Н), 6,97-7,11 (m, 1Н), 3,19-3,47 (m, 1Н), 2,66-2,86 (m, 6Н), 2,43-2,65 (m, 7Н), 2,14-2,37 (m, 4Н), 1,82-1,99 (m, 1Н), 1,20-1,47 (m, 2Н), 0,93 (d, J=6,6 Гц, 6Н) ppm; МС (ЭС) 509,23 (М+Н), 507,36 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,06-9,18 (m, 1Н), 8,19-8,40 (m, 2Н), 7,76-7,99 (m, 3Н), 7,23-7,54 (m, 5Н), 7,03 (d, 1Н), 3,20-3,44 (m, 1Н), 2,83-3,00 (m, 2Н), 2,66-2,82 (m, 4Н), 2,51-2,66 (m, 4Н), 2,11-2,34 (m, 4Н), 1,46-1,73 (m, 2Н), 1,19-1,44 (m, 2Н), 0,91 (s, 3Н) ppm; МС (ЭС) 495,24 (М+Н), 493,38 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,12 (s, 1Н), 8,67-8,85 (m, 1Н), 7,77-8,02 (m, 3Н), 7,65-7,76 (m, 1Н), 7,25-7,56 (m, 5Н), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1Н), 3,47-3,70 (m, 1Н), 2,99-3,18 (m, 2Н), 2,83-2,98 (m, 2Н), 2,66-2,83 (m, 4Н), 2,50-2,66 (m, 5Н), 2,10-2,34 (m, 4Н), 1,34-1,78 (m, 6Н), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 5Н) ppm; МС (ЭС) 537,30 (М+Н), 535,49 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,10 (s, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,83 (s br, 2Н), 7,67-7,75 (m, 1Н), 7,41-7,53 (m, 3Н), 7,29-7,41 (m, 2Н), 7,05 (d, 1Н), 3,52-3,68 (m, 2Н), 2,93-3,27 (m, 4Н), 2,66-2,85 (m, 4Н), 2,50-2,65 (m, 4Н), 2,11-2,31 (m, 5Н), 1,33-1,60 (m, 2Н), 1,09-1,29 (m, 7Н) ppm; МС (ЭС) 509,23 (М+Н), 507,35 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 535,30 (М+Н), 533,46 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 521,28 (М+Н), 519,28 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 563,30 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,09 (s, 1Н), 8,32 (s, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,84 (s, 2Н), 7,63-

7,77 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,36 (s br, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,16-3,35 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,07-2,33 (m, 5H), 1,19-1,40 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,3 Гц, 6H) ppm; МС (ЭС) 495,26 (М+Н), 493,37 (М-Н);

5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 536,18 (М);

10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 549,28 (М+Н), 547,29 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 645,43 (М+Н), 643,51 (М-Н);

15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,12 (s, 1H), 8,86 (s br, 2H), 7,66-7,99 (m, 3H), 7,26-7,53 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,43 (s br, 2H), 3,21-3,36 (m, 2H), 2,65-2,86 (m, 7H), 2,13-2,39 (m, 4H), 1,17-1,50 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 583,15 (М+Н), 581,28 (М-Н);

20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 587,26 (М+Н);

25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-бромфенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,96 (m, 6H), 7,27-7,50 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (s br, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,17-1,46 (m, 3H) ppm; МС (ЭС) 623,00 (М+Н), 619,06 (М-Н);

30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,06 (s, 1H), 8,25 (s br, 2H), 7,81-8,01 (m, 3H), 7,65-7,78 (m, 2H), 7,25-7,51 (m, 2H), 6,97-7,08 (m, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 35 2,66-2,85 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 5H), 1,87-2,12 (m, 5H), 1,12-1,48 (m, 3H) ppm; МС (ЭС) 481,10 (М+Н), 479,13 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 507,15 (М+Н), 505,24 (М-Н);

40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 523,16 (М+Н), 521,27 (М-Н);

45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s br, 2H), 7,61-7,75 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,36-2,54 (m, 5H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,99-2,16 (m, 2H),

1,15-1,42 (m, 2H), 0,88 (s, 9H) ppm; МС (ЭС) 523,16 (М+Н), 521,26 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 617,28 (М+Н), 615,31 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s br, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,87-3,13 (m, 1H), 2,40-2,84 (m, 10H), 1,92-2,33 (m, 5H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,39-1,63 (m, 4H), 1,05-1,38 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 535,18 (М+Н), 533,16 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 665,26 (М+Н), 663,40 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s br, 2H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,08-6,21 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 2,83-3,03 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 4H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,29-2,44 (m, 4H), 1,93-2,33 (m, 6H), 1,81 (t, 1H), 1,14-1,37 (m, 4H), 0,39-0,60 (m, 1H) ppm; МС (ЭС) 559,17 (М+Н), 557,39 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s br, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,29 (s br, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,08 (s br, 1H), 2,52-2,87 (m, 10H), 2,07-2,33 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 2H), 0,87 (d, J=6,3 Гц, 6H) ppm; МС (ЭС) 523,20 (М+Н), 521,27 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s br, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,3 Гц, 1H), 2,52-2,75 (m, 9H), 2,16-2,38 (m, 7H), 1,86-2,04 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 5H), 0,83 (d, J=6,6 Гц, 12H) ppm; МС (ЭС) 593,28 (М+Н), 591,33 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) d: 9,04 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s br, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Гц, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 2,44-2,82 (m, 13H), 2,06-2,30 (m, 4H), 1,17-1,51 (m, 6H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 6H) ppm; МС (ЭС) 537,20 (М+Н), 535,27 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 507,16 (М+Н), 505,11 (М-Н);



1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 562,16 (М);

5 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, МС (ЭС) 554,10 (М+Н), 552,22 (М-Н);

10 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 9,23 (s, 1H), 8,54-8,69 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s br, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 3,38-3,43 (m, 3H), 2,53-2,80 (m, 6H), 2,18-2,41 (m, 5H), 1,97-2,15 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 3H), 1,42-1,76 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 541,63 (М+Н), 539,45 (М-Н);

15 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H) 2,92 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,01 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 454,37 (М+Н);

20 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,03 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,72-2,48 (m, 8H), 2,40 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 482,08 (М+Н), 480,23 (М-Н);

30 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 12H), 2,49 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,03 (m, 4H) ppm; МС (ЭС) 510,57 (М+Н);

35 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,04 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,86-2,56 (m, 10H), 2,41-2,24 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,50-1,09 (m, 5H), 0,82 (t, 6H) ppm; МС (ЭС) 538,15 (М+Н), 536,25 (М-Н);

45 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,77-2,54 (m, 8H), 2,45-2,22 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,30-1,09 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,43 (d, 3H), 0,10 (d, 2H) ppm; МС (ЭС) 562,16 (М+Н), 560,39 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ди

(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,83-2,59 (m, 6H), 2,51-2,31 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,66-1,38 (m, 5H), 1,24 (m, 6H), 0,88 (d, 6H), 0,83 (d, 6H) ppm; МС (ЭС) 594,21 (М+Н); 592,25 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,93-2,53 (m, 8H), 2,31 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,32-1,10 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 508,05 (М+Н), 506,13 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,89-2,58 (m, 8H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36-1,01 (m, 6H) ppm; МС (ЭС) 536,12 (М+Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7S)-7-(метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,04 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,35-2,07 (m, 5H), 1,41-1,08 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,3 Гц, 6H) ppm; МС (ЭС) 496,09 (М+Н), 494,12 (М-Н);

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,05 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,81-2,52 (m, 8H), 2,45-2,21 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,87-1,44 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; МС (ЭС) 522,12 (М+Н), 520,31 (М-Н); и

1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7S)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,95-2,63 (m, 8H), 2,19 (m, 5H), 1,75 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm; МС (ЭС) 510,09 (М+Н), 508,38 (М-Н).

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Следующие биологические примеры приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения. В следующих биологических примерах 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- $\text{N}^3$ -((7(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин, который представляет собой соединение формулы (I), как изложено выше в Сущности изобретения, и который обозначен в следующих примерах и Фигурах 1-8 как «соединение А» или «соед А», исследуют на его способность предотвращать, лечить или управлять метастатическим

раком либо самостоятельно, либо в сочетании с другим химиотерапевтическим веществом.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Эффективность соединения А при предотвращении метастазирования в легкие и печень первичной опухоли в ткани молочной железы

Используя вариацию мышинной модели опухоли молочной железы 4Т1, как описано в Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16, соединение А исследовали, чтобы определить его способность предотвращать, лечить или управлять метастатическим раком на мышах BALB/c.

#### 10 Препараты

Наполнитель: 0,5% ГПМЦ / 0,1% Твин.

Соединение А: Предварительно смешанные дозируемые растворы в наполнителе в количестве 25 мг/кг, 40 мг/кг и 75 мг/кг для перорального введения.

Цисплатин (стандарт для сравнения) Разбавленный в стерильном физиологическом растворе в количестве 1,2 мг/кг, 2,4 мг/кг и 75 мг/кг для внутривенного введения.

Зомета: Разбавленный в стерильном физиологическом растворе в соответствии с клинической разработкой для подкожного введения.

#### Протокол

Восьмидесяти восьми мышам BALB/c делали прививку с  $5 \times 10^5$  опухолевыми клетками 4Т1 (АТСС, Американская коллекция типовых культур) ортотопически в одну треть жировой ткани молочной железы. В 0 день изучения (2 дня после инокуляции) 80 мышей случайным образом разделяли на 8 групп (10 мышей в группе). Дозы начинали вводить в 0 день и продолжали в течение 21 дня (3 недели). Соединение А вводили два раза в сутки, цисплатин вводили один раз в неделю и зомету вводили три раза в неделю. Измерения опухолей проводили три раза в неделю, начав тогда, когда опухоли стали осязательными (приблизительно 3×3 мм). Измерения массы тела осуществляли три раза в неделю в одно и то же время дня. Опухоль и массу тела у всех мышей измеряли до введения дозы.

На 21 день обработки мышей подвергали эвтаназии, и легкие извлекали, и количество поверхностных легочных метастаз подсчитывали. Размер каждого метастаза измеряли, используя калипер, и классифицировали, как указано ниже:

Маленький: Менее 2 мм

Средний: Больше или равен 2 мм

Большой: Больше или равен 3 мм

Легкие и печень у всех мышей извлекали и помещали в ПЛП фиксатор (периодат/лизин/параформальдегид), и окрашивали для количественного определения микрометастазирования.

#### Результаты

Результаты этого анализа в отношении влияния соединения А на общее число макроскопических легочных метастаз показаны на Фигуре 1.

Результаты этого анализа в отношении влияния соединения А на число средних легочных метастаз показаны на Фигуре 2. Разница между влиянием соединения А при 45 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни). Разница между влиянием цисплатина при 4 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,001$ , тест Манна-Уитни).

Результаты этого анализа в отношении влияния соединения А на число больших легочных метастаз показаны на Фигуре 3. Разница между влиянием соединения А при 25 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни). Разница между

влиянием цисплатина при 1,2 мг/кг и 2,4 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни).

Результаты этого анализа в отношении влияния соединения А на частоту возникновения микрометастаз в печени показаны на Фигуре 4. Разница между влиянием соединения А при 25 мг/кг, 45 мг/кг и 75 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни). Разница между влиянием цисплатина при 2,4 мг/кг и 4 мг/кг и влиянием цисплатина при 1,2 мг/кг существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни). Разница между влиянием соединения А при 45 мг/кг и 75 мг/кг и влиянием соединения А при 25 мг/кг существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни). Разница между влиянием зометы при 0,1 мг/кг и наполнителем существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни).

## БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Эффективность соединения А в сочетании с цисплатином при предотвращении метастазирования в легкие и печень первичной опухоли в ткани молочной железы. Используя вариацию мышинной модели опухоли молочной железы 4Т1, как описано в Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16, соединение А в сочетании с цисплатином исследовали, чтобы определить эффективность комбинированной терапии в предотвращении, лечении или управлении метастатическим раком на мышах BALB/с.

### Препараты

Наполнитель: 0,5% ГПМЦ / 0,1% Твин.

Соединение А: Предварительно смешанные дозируемые растворы в наполнителе в количестве 7 мг/кг и 21 мг/кг для перорального введения.

Цисплатин Разбавленный в стерильном физиологическом растворе в количестве 1,2 мг/кг (субоптимальный клинический препарат) для внутривенного введения.

### Протокол

Шестидесяти шести мышам BALB/с делали прививку с  $5 \times 10^5$  опухолевыми клетками 4Т1 (АТСС) ортотопически в одну треть жировой ткани молочной железы. В 0 день изучения (2 дня после инокуляции) 60 мышей случайным образом разделяли на 6 групп (10 мышей в группе). Дозы начинали вводить в 0 день и продолжали в течение 21 дня (3 недели). Соединение А вводили два раза в сутки, цисплатин вводили один раз в неделю и зомету вводили три раза в неделю. Измерения опухолей проводили три раза в неделю, начав тогда, когда опухоли стали ощутимыми (приблизительно 3×3 мм). Измерения массы тела осуществляли три раза в неделю в одно и то же время дня. Опухоль и массу тела у всех мышей измеряли до введения дозы.

На 21 день обработки мышей подвергали эвтаназии, и легкие извлекали, и количество поверхностных легочных метастаз подсчитывали. Размер каждого метастаза измеряли, используя калипер, и классифицировали, как указано ниже:

Маленький: Менее 2 мм

Средний: Больше или равен 2 мм

Большой: Больше или равен 3 мм

Легкие и печень у всех мышей извлекали и помещали в ПЛП фиксатор, и окрашивали для количественного определения микрометастазирования.

### Результаты

Результаты этого анализа в отношении влияния комбинированной терапии соединения А и цисплатина на размер первичной опухоли показаны на Фигуре 5.

Результаты этого анализа в отношении влияния комбинированной терапии соединения А и цисплатина на частоту возникновения микрометастаз в печени показаны на Фигуре 6. Разница между влиянием обеих комбинированных терапий (соединение А при 7 мг/

кг или 21 мг/кг и цисплатин при 1,2 мг/кг) и влиянием только наполнителя или только активных ингредиентов (цисплатин или соединение А) существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни).

Результаты этого анализа в отношении влияния комбинированной терапии соединения А и цисплатина на уменьшение числа больших легочных метастаз показаны на Фигуре 7. Разница между влиянием соединения А при 21 мг/кг и 7 мг/кг и наполнителя существенна ( $p < 0,01$ , тест Манна-Уитни). Разница между влиянием цисплатина при 1,2 мг/кг и наполнителя существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни).

Результаты этого анализа в отношении влияния комбинированной терапии соединения А и цисплатина на уменьшение частоты возникновения больших легочных метастаз показаны на Фигуре 8. Разница между влиянием обеих комбинированных терапий (соединение А при 7 мг/кг или 21 мг/кг и цисплатин при 1,2 мг/кг) и влиянием только наполнителя существенна ( $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни).

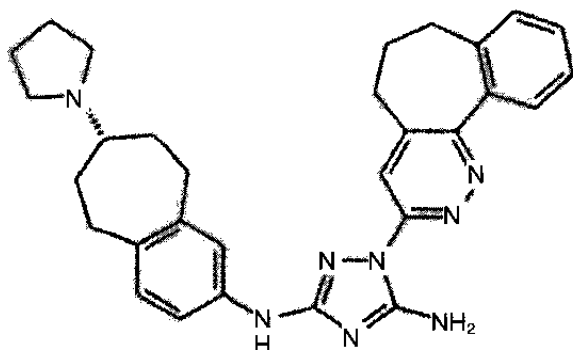
### БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Данный пример также свидетельствует об изменении Ax1-устойчивости раковых стволовых клеток к химиотерапии.

Линию эпителиальных клеток рака молочной железы MCF10a принудительно подвергают эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) за счет сверхэкспрессии Slug, в результате чего получают клетки с характеристиками, свойственными стволовым клеткам: они экспрессируют маркеры стволовых клеток и образуют маммосферы (обычный тест на поведение, свойственное стволовым клеткам) (см. Фигуру 9А;  $p < 0,05$ ). Slug-сверхэкспрессирующие клетки также значительно менее чувствительны к химиотерапевтическим реагентам, таким как таксол (см. Фигуру 9В, «контроль»), по сравнению с клетками MCF10a, не экспрессирующими Slug (Фигура 9В, «MCF10a»). Эта пониженная чувствительность полностью исчезает при ингибировании производства Ax1 с использованием Ax1 shRNA в качестве заменителя для медикаментозного лечения (Фигура 9В, «shAx1»). Данный факт свидетельствует о том, что ингибирование Ax1 устраняет устойчивость раковых стволовых клеток к химиотерапии.

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 4-5

В данных примерах в качестве ингибитора Ax1 используют соединение R428 формулы:



Применение соединения R428 в комбинации с химиотерапевтическим веществом гемцитабин значительно продлевает время жизни испытуемых животных по сравнению с группой, получавшей лечение гемцитабином, в ортотопической Pan02 мышинной модели (Фигура 10):

Группа	Количество	Средняя выживаемость	Значение p к контролю	Значение p
Контроль	9	26 дней		
Гемцитабин	9	30 дней	0,3455	
R428	9	28 дней	0,8685	
Комбинация	9	48 дней	0,0001	
Гемцитабин/Комбинация				< 0,0001

#### Логарифмический ранговый тест Мантеля-Кокса

Применение соединения R428 в комбинации с химиотерапевтическим веществом эрлотиниб синергетически ингибирует пролиферацию клеток человеческого немелкоклеточного рака легких NC1-H1299 в анализе колониеобразования (Фигура 11). Применение R428 в комбинации с эрлотинибом синергетически ингибирует пролиферацию клеток человеческого немелкоклеточного рака легких NC1-H1299 в анализе трехмерных сфер опухоли (3-D tumorsphere assay) (Фигура 12; двустороннее значение p: \* <0,015, \*\*\* <0,0002).

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 6-7

В данных примерах показан синергетический эффект соединения R428 в комбинации с доцетакселом при устойчивом к эрлотинибу мезенхимальном немелкоклеточном раке легких (Фигура 13).

В части «А» Фигуры 13 представлены сетки лекарственных матричных теплокарт, иллюстрирующие ингибирование в процентах и delta Bliss (разницу между ожидаемым и получаемым результатом в анализе Блосс) для соединения R428 в комбинации с доцетакселом (DTX) для родительских (PAR) и мезенхимальных (MES) клеток PC9 (верхняя часть), родительской линии клеток HCC4006 и ERL-R (средняя часть), родительских клеток HCC827 и ERL-R (нижняя часть). Сетки лекарственных матричных теплокарт соответствуют одному репрезентативному эксперименту из трех независимых экспериментов.

В части «С» Фигуры 13 показаны результаты анализа жизнеспособности клеток, демонстрирующие эффект соединения R428 в комбинации с доцетакселом. Значения IC<sub>50</sub> для отдельно взятого доцетаксела или в комбинации с R428 (1 мкмоль/л) определены в Prism, PC9: PAR, 2,265 нмоль/л; PAR+R428, 0,535 нмоль/л; MES, >300 нмоль/л; MES+R428, 0,3 нмоль/л.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 8-9

Соединение R428 синергетически действует с антимитотическим агентом паклитакселом, понижая жизнеспособность клеток, о чем свидетельствуют данные, представленные на Фигуре 14.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 10

Соединение R428, обозначенное в данном примере как BGB324, в дозе 12,5 мг/кг оказывало химиосенсибилизирующее воздействие на эффективность доксорубина (3 мг/кг) на ксенотрансплантатах MV4-11 in vivo (Фигура 15, n=4/4/3/6; \*p <0.05).

#### БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 11

Соединение R428, обозначенное в данном примере как BGB324, дозозависимо усиливает эффект цитарабина в клетках Molm13 AML (Фигура 16).

Кроме того, синергетический эффект комбинации соединения R428 и химиотерапевтического вещества лапатиниба показан в статье Alvarez H. et al., Cancer

Biology & Therapy, 1009-1018, 10, 2010 (фигура 4D на стр. 1016).

\*\*\*\*\*

Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, иностранные патенты, иностранные заявки на патент и непатентные публикации, указанные в этом описании и/или перечисленные в инструкции по применению, включены сюда полностью путем ссылки на них.

Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение описано довольно подробно для облегчения понимания, очевидно можно осуществить на практике определенные изменения и модификации в объеме прилагаемой формулы изобретения. Таким образом, описанные воплощения следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные, и изобретение не ограничивается приведенными здесь деталями, а может быть модифицировано в объеме и эквивалентах прилагаемой формулы изобретения.

#### Формула изобретения

1. Способ предотвращения, лечения или управления раком у пациента, нуждающегося в этом, согласно которому вводят пациенту терапевтически или профилактически эффективное количество ингибитора Axl и терапевтически или профилактически эффективное количество одного или более чем одного химиотерапевтического вещества, где ингибитор Axl представляет собой 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или в виде таутомера или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид, и где химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из: цисплатина, лапатиниба, эрлотиниба, гемцитабина, доксорубина, паклитаксела, цитарабина и доцетаксела.

2. Способ по п. 1, где ингибитор Axl выбран из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

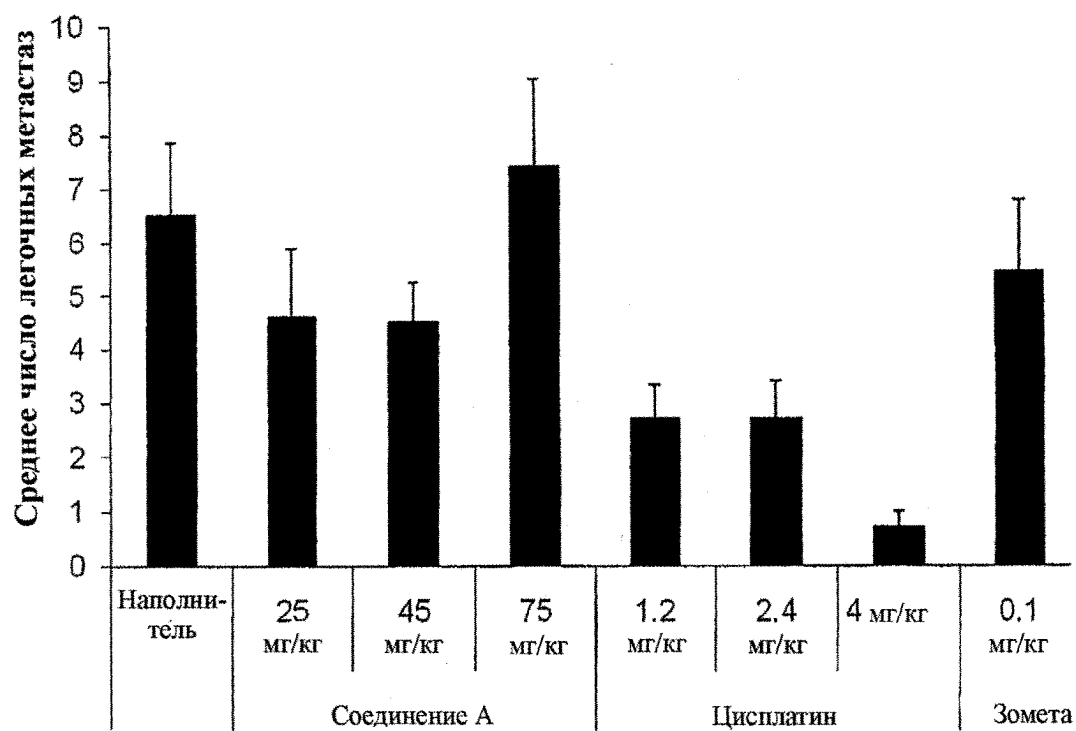
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N<sup>3</sup>-((7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

3. Способ по п. 2, где ингибитор Axl и одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество вводят параллельно.

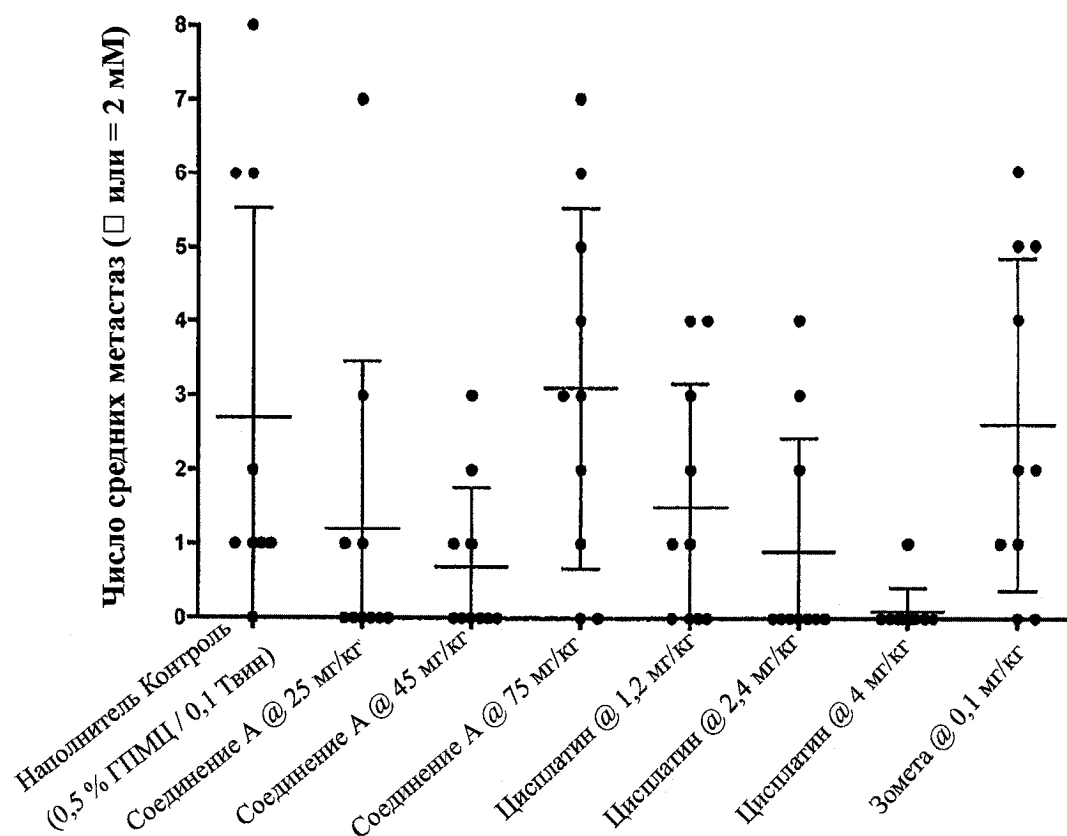
4. Способ по п. 2, где ингибитор Axl и одно или более чем одно химиотерапевтическое вещество вводят последовательно.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой метастатический рак.



Фиг. 1

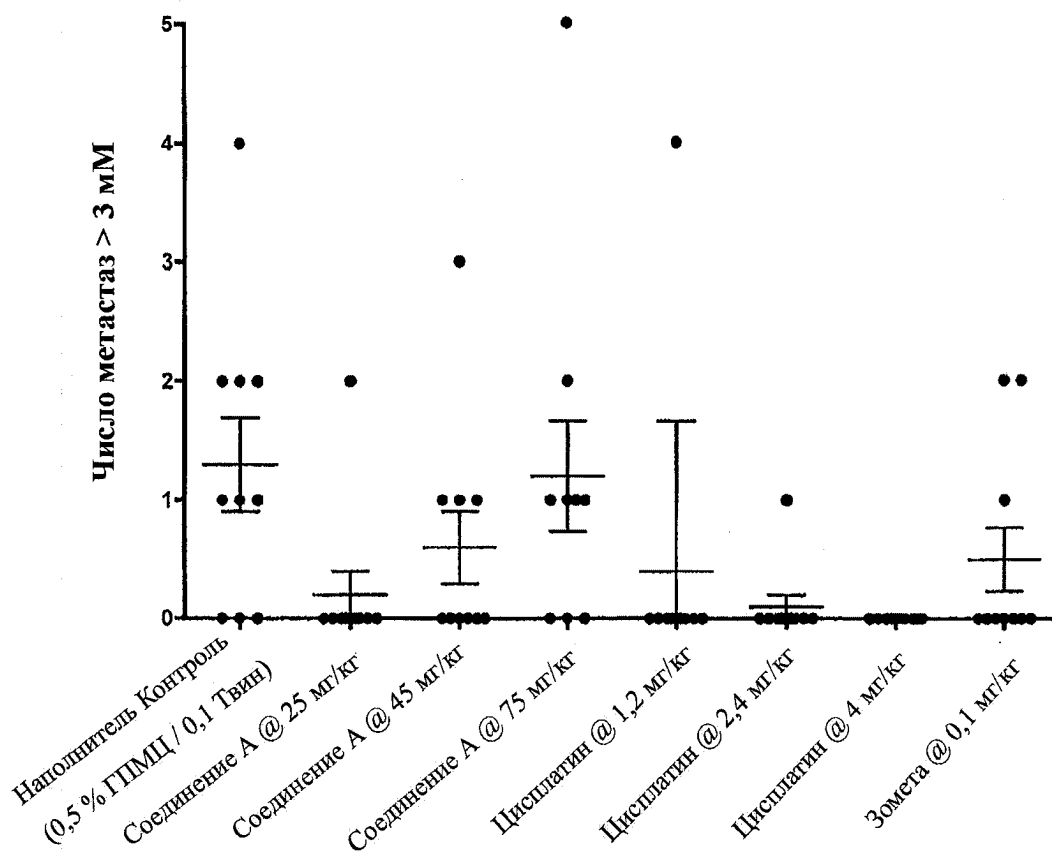
Легочные метастазы > или = 2 мм (Средние)



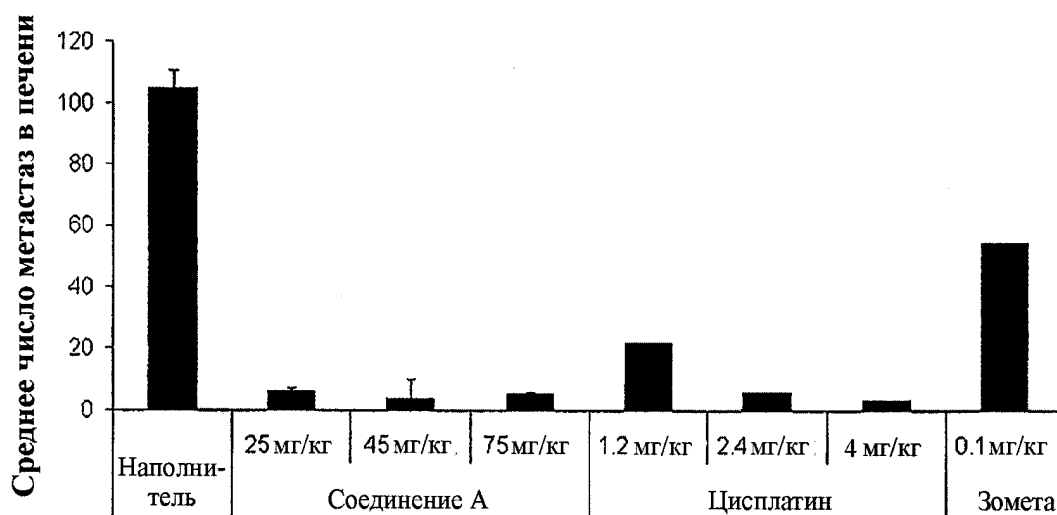
Фиг. 2



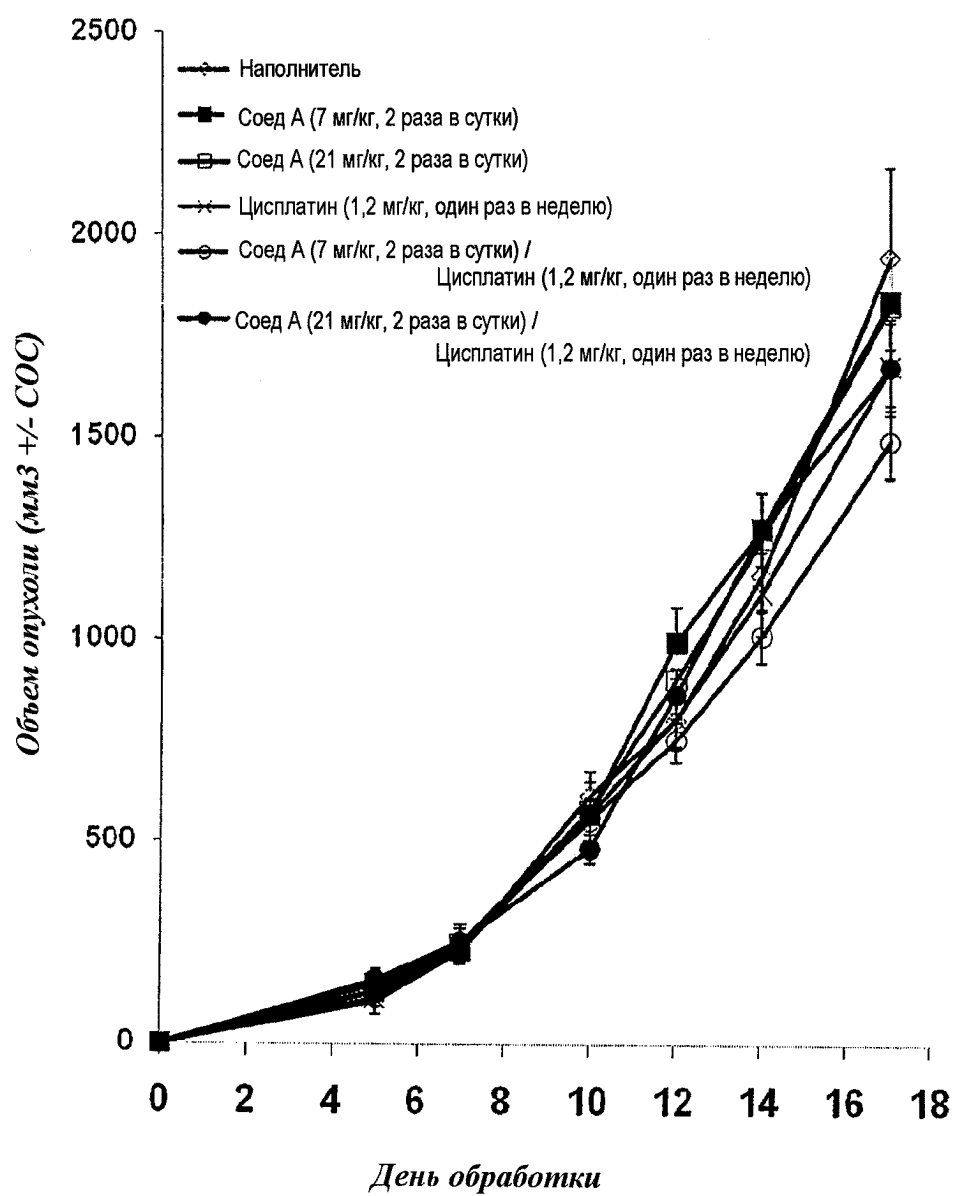
## Легочные метастазы &gt; 3 мм (Большие)



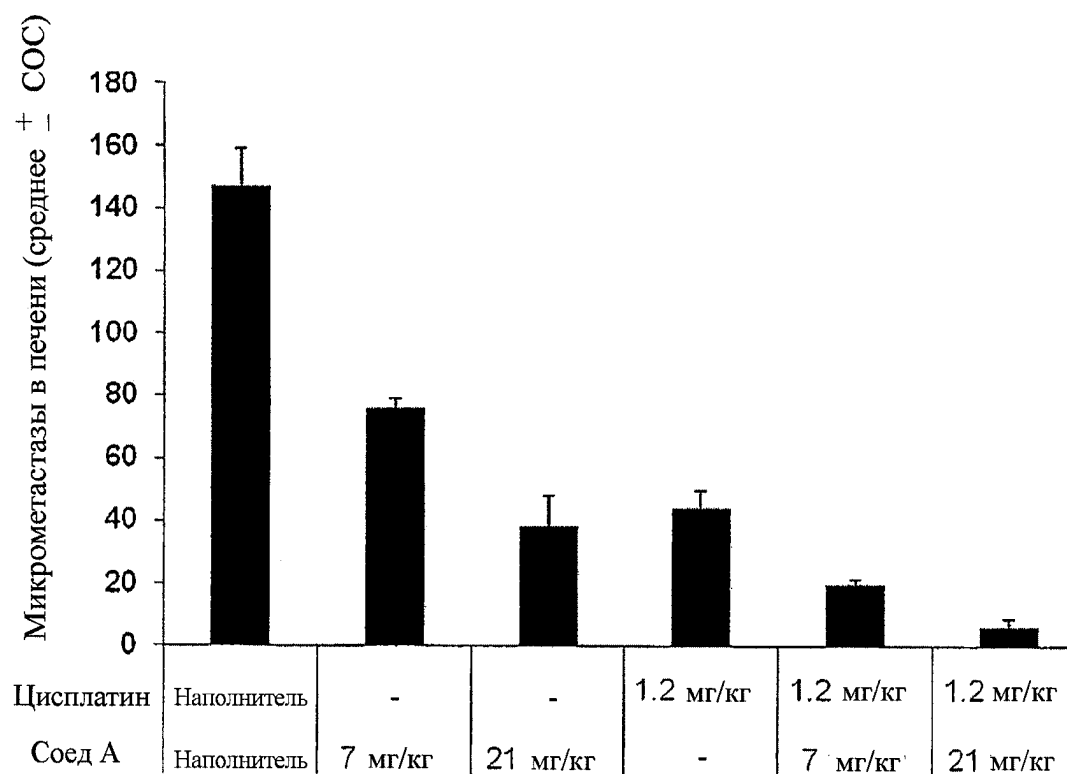
Фиг. 3



Фиг. 4

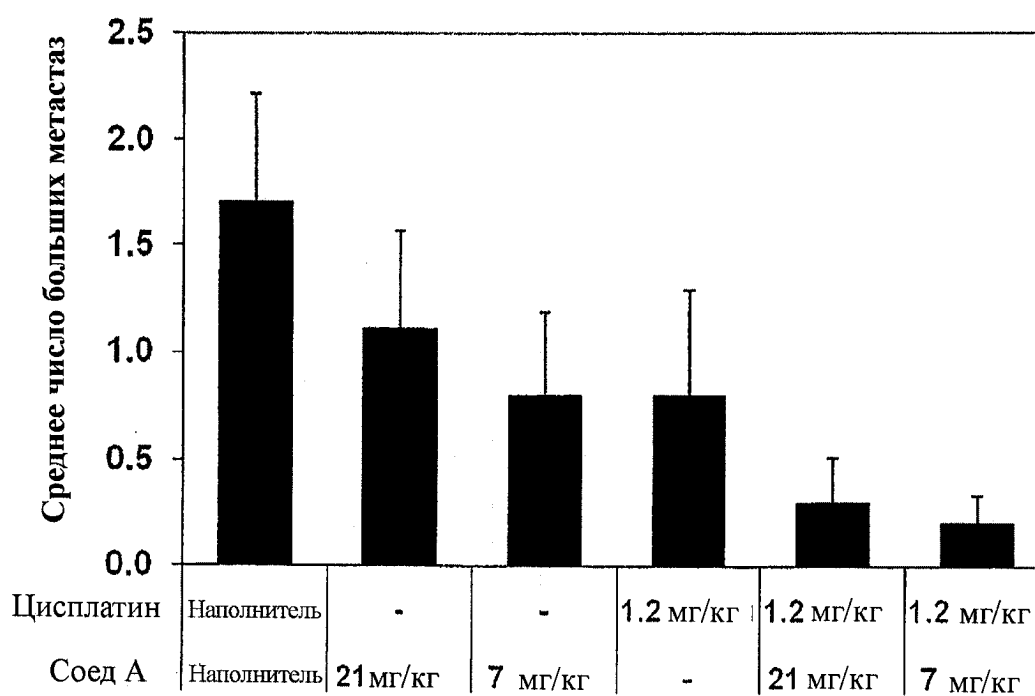


Фиг. 5

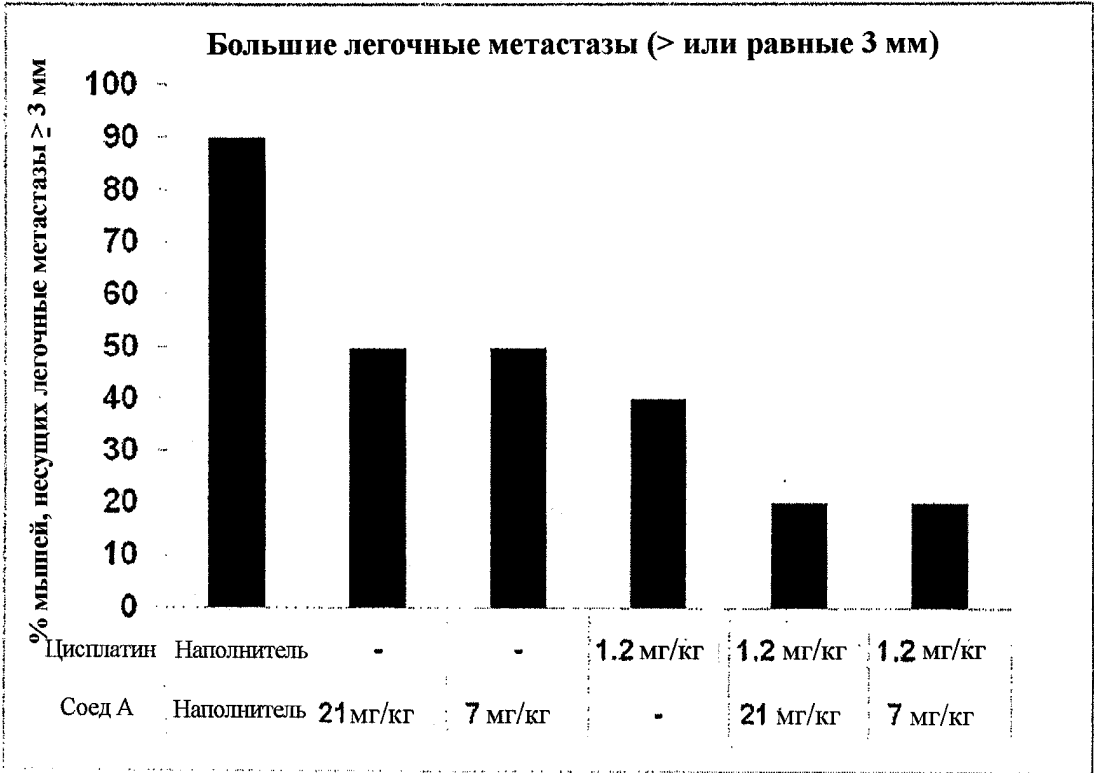


Фиг. 6

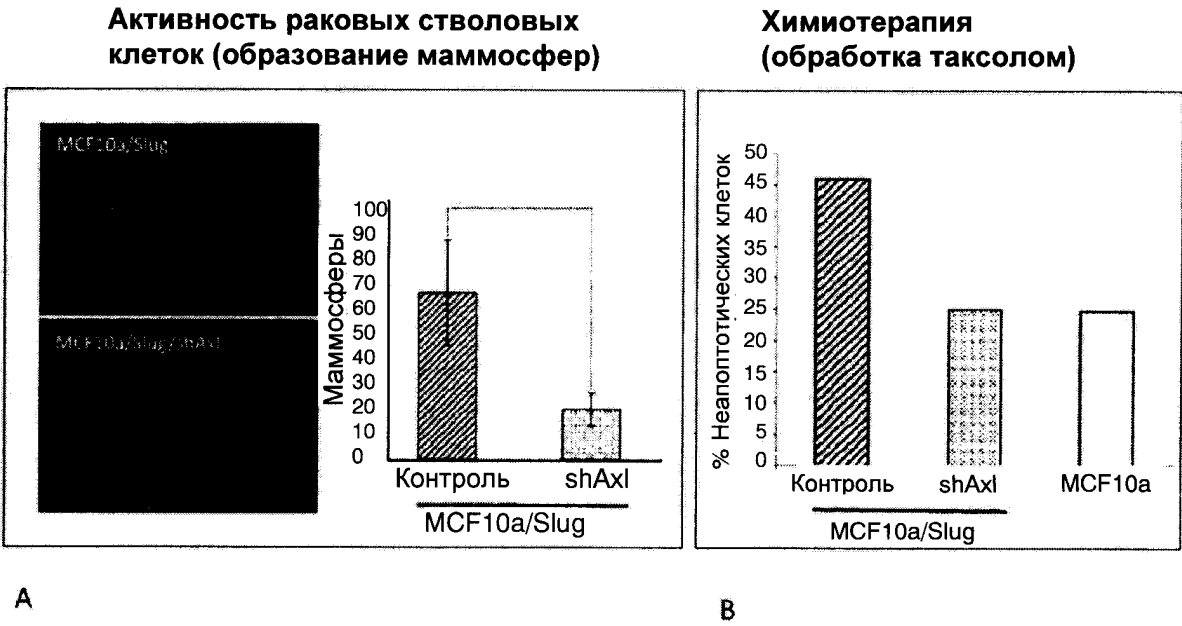
**Большие легочные метастазы (> или равные 3 мм)**



Фиг. 7

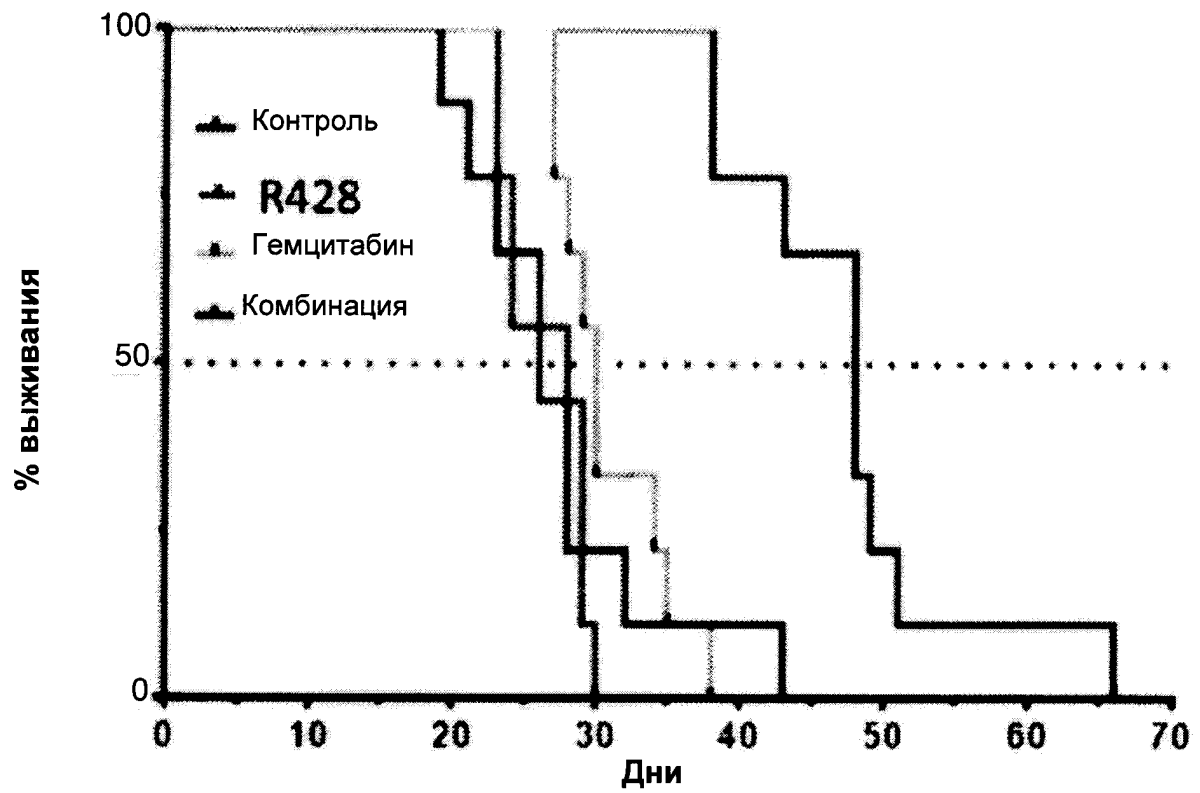


Фиг. 8

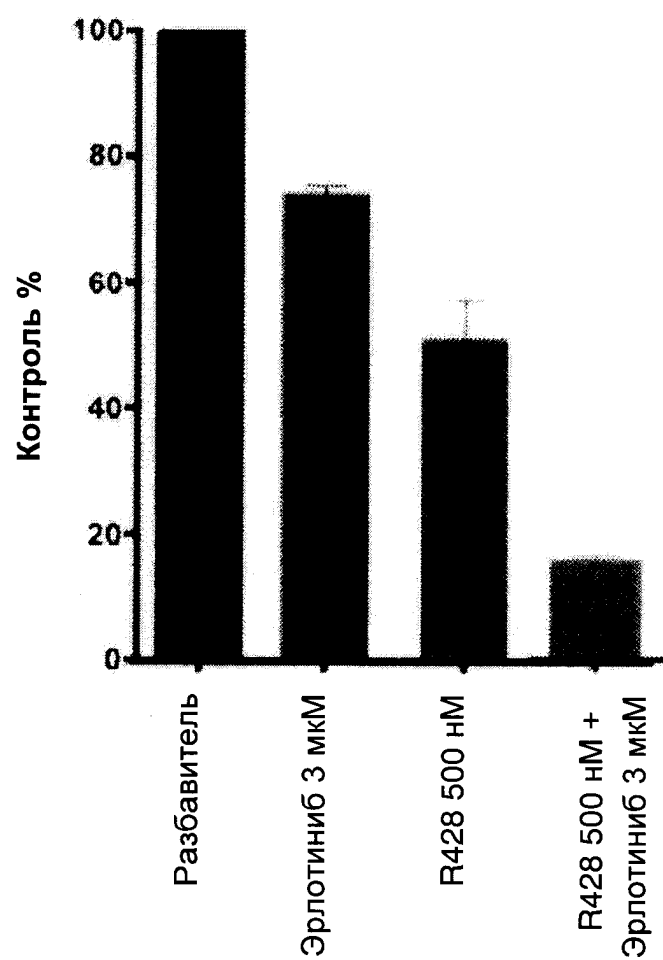


Фиг. 9

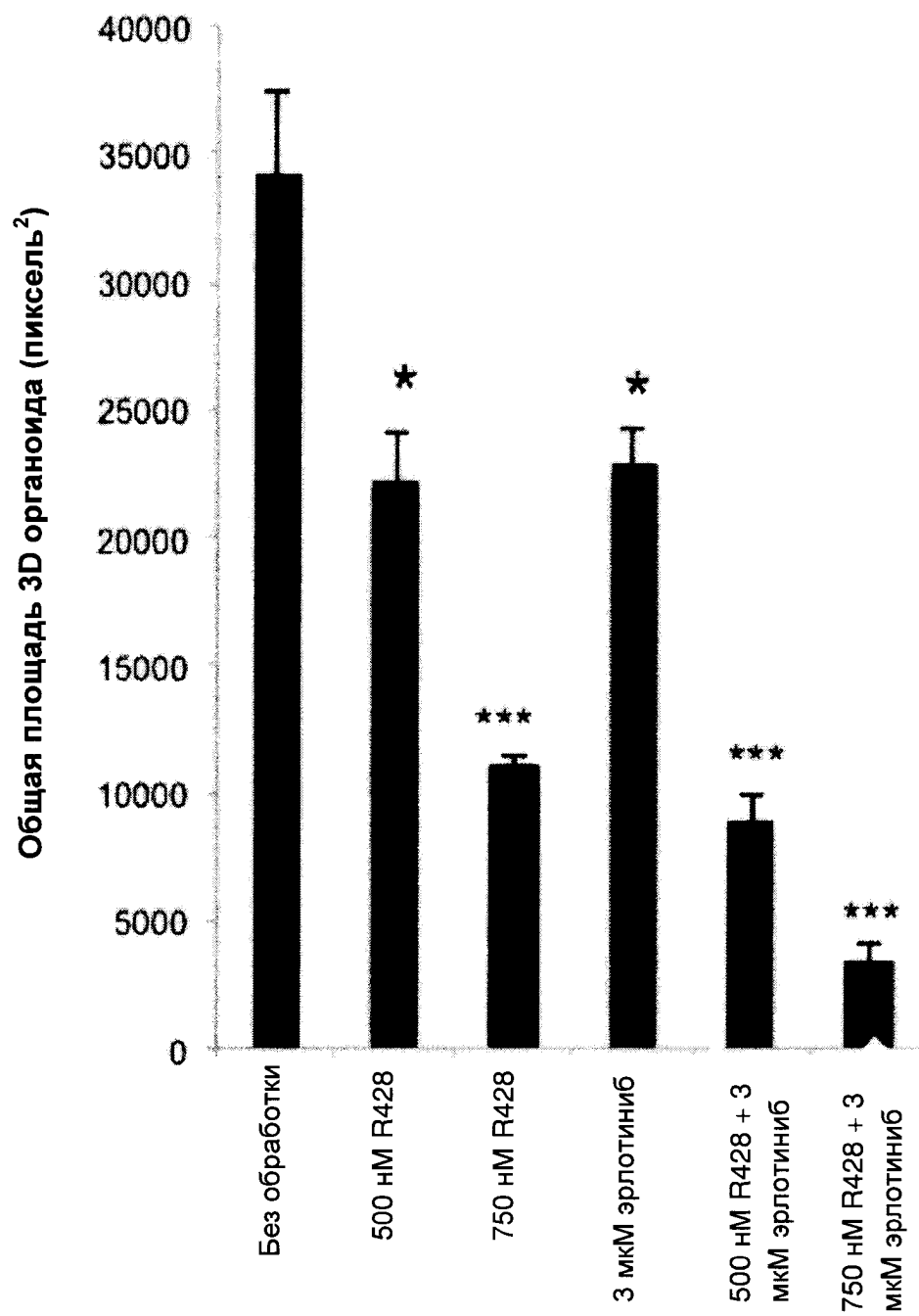
# Выживание Pan02



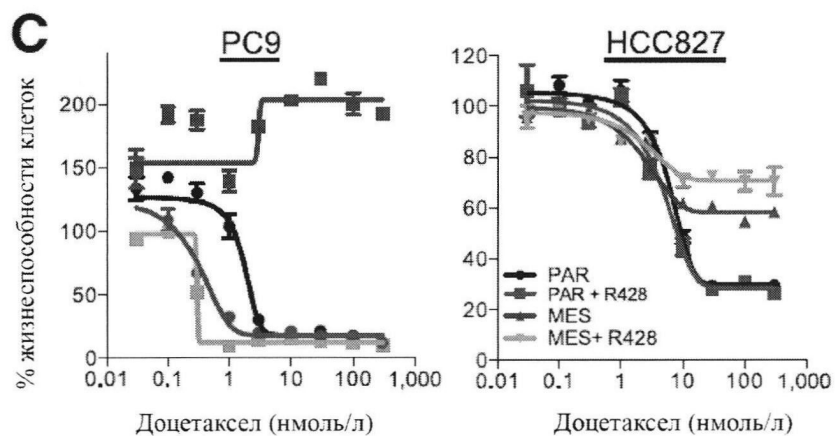
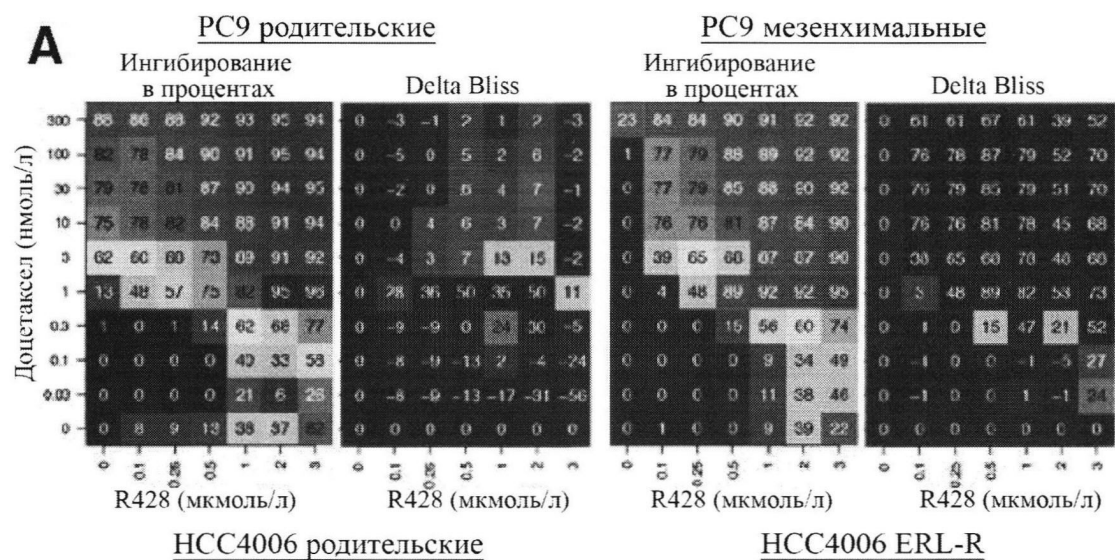
Фиг. 10



Фиг. 11

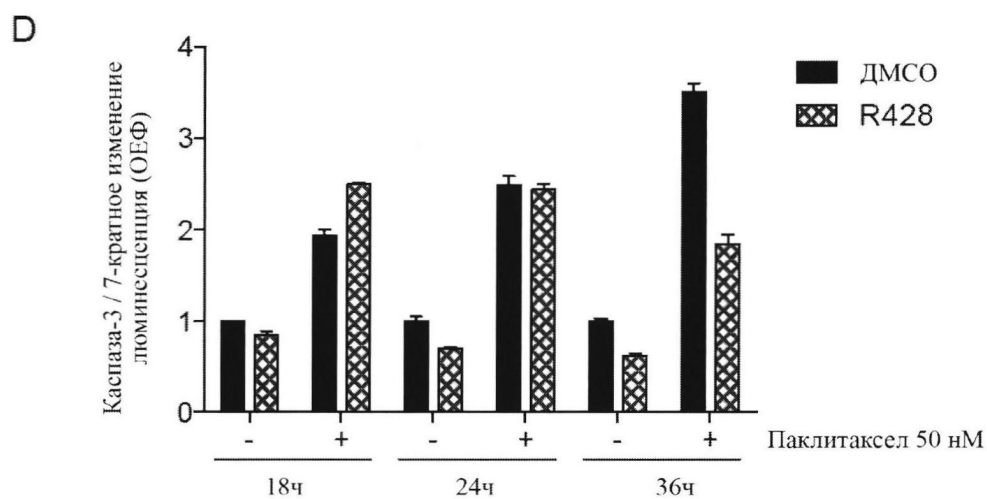
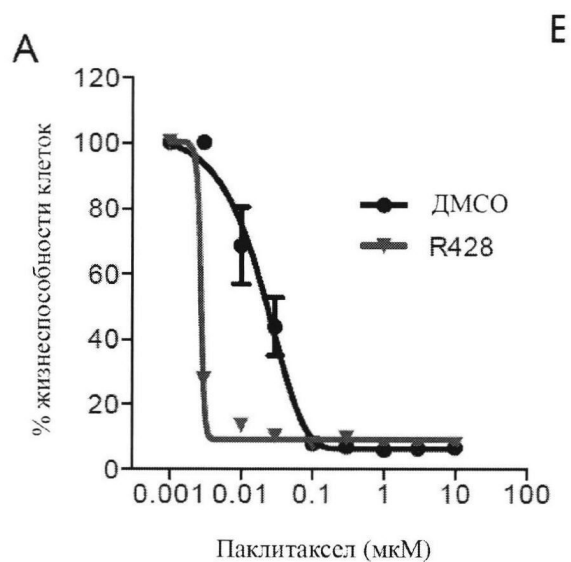


Фиг. 12

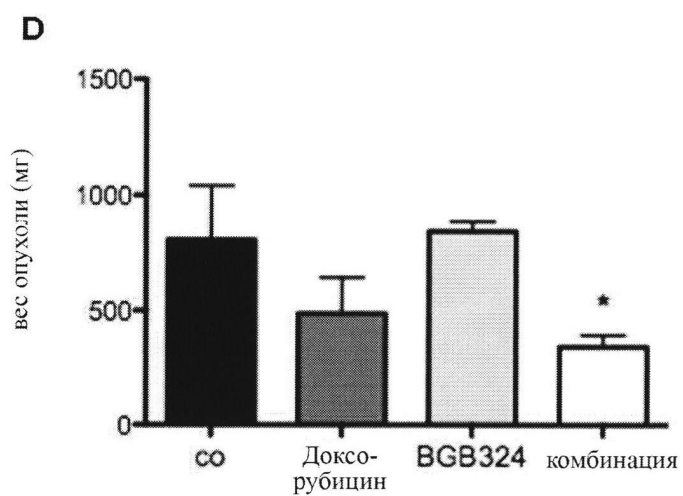


Фиг. 13

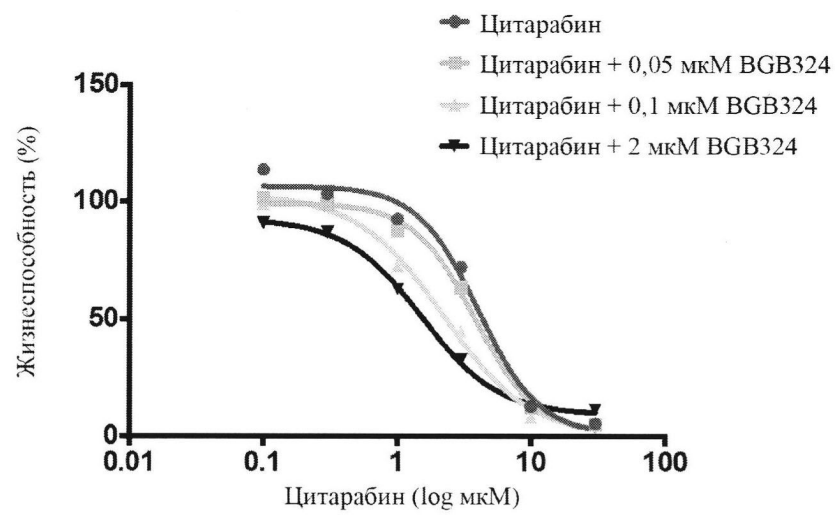




**Фиг. 14**



**Фиг. 15**



Фиг. 16