

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293514** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.10

(22) Дата подачи заявки
2021.05.19

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **63/031,656**

(32) **2020.05.29**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/033072**

(87) **WO 2021/242581 2021.12.02**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮЭСЭЙ ИНК. (US);
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА
ГМБХ УНД КО. КГ (DE)**

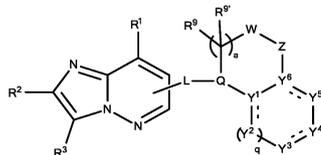
(72) Изобретатель:

**Кольман Ханнес Фипко, Херле Барт
(DE), Лонг Алан (US)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие изображенную ниже формулу



где переменные имеют указанные в настоящем тексте значения, или их соли, композиции, содержащие эти соединения, и способ лечения, борьбы и/или профилактики паразитной инфекции или заражения у животного, нуждающегося в этом, путем введения указанному животному эффективного количества этих соединений.

A1

202293514

202293514

A1

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящая заявка касается новых противопаразитарных соединений, композиций, содержащих эти соединения, способов их получения и способов применения этих соединений для борьбы с паразитами, наносящими вред животным и людям.

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка истребует приоритет, заявленный в предварительной заявке на Патент США № 63/031,656, поданной 29 мая 2020г., которая включена в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто подвержены паразитным инфекциям. Эти паразиты могут представлять собой эктопаразиты, такие как блохи и клещи. Животные и люди также страдают также от эндопаразитических инфекций, включая, например, гельминтиаз, который чаще всего вызывается группой паразитических червей, называемых нематодами или круглыми червями. Эти паразиты являются причиной больших экономических потерь в свиноводстве, овцеводстве, коневодстве и разведении крупного рогатого скота, а также поражают домашних животных-компаньонов (например, кошек и собак) и птиц. Другие паразиты включают паразитов, обитающих в желудочно-кишечном тракте животных и людей, таких как *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris* и *Enterobius*. Другие паразиты, которые встречаются в крови или других тканях и органах, включают филярийных червей и внекишечные стадии *Strongyloides* и *Trichinella*.

Одним типом эндопаразитов, который серьезно вредит млекопитающим, является *Dirofilaria immitis*, известный также как сердечный гельминт. Другие филярийные эндопаразиты включают *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria honkongensis*, которые заражают также людей. Наиболее частыми хозяевами являются кошки и собаки, но могут подвергаться заражению также другие млекопитающие, такие как хорьки и еноты. Сердечный гельминт проходит несколько жизненных стадий перед тем как стать взрослым, заражающим легочную артерию гостя-млекопитающего. Червям требуется комар в качестве промежуточного хозяина для завершения своего жизненного цикла. Период между изначальным заражением, когда собаку кусает комар, и превращением червей во взрослых особей, живущих в сердце и легочных артериях, составляет от шести до семи месяцев у собак и известен как «препатентный период». L3 личинки мигрируют

во время сосания комаром крови в кончик ротового аппарата комара (лабиум), покидают комара и остаются на коже собаки, где они затем мигрируют в хозяина через ранку от укуса. Большинство L3 личинок переходят в личинок четвертой стадии (L4) в подкожных тканях собаки в течение 1-3 дней после заражения. Затем они мигрируют в мышцы груди и брюшной полости, и через 45-60 дней после заражения переходят в пятую стадию (L5, незрелая взрослая особь). Примерно через 75-120 дней после заражения, эти незрелые сердечные гельминты затем попадают в кровоток и проходят через сердце, задерживаясь в легочной артерии. Примерно через семь месяцев после заражения, взрослые особи *Dirofilaria immitis* достигают зрелости и приступают к половому размножению в легочных артериях и правом желудочке. Взрослые самцы имеют длину около 15см, а самки около 25см, и их нормальная продолжительность жизни во взрослом состоянии составляет около 5 лет.

Заражение сердечными гельминтами представляет собой тяжелое и угрожающее жизни заболевание. Инфицирование собак сердечными гельминтами можно предотвратить, и профилактическое лечение является приоритетом в областях, эндемичных по заболеванию сердечными гельминтами. Лечение инфекции зрелых сердечных гельминтов препаратами, убивающими взрослых гельминтов (например, меларсомина дигидрохлорид) является дорогостоящим и может вызвать серьезные побочные эффекты, поэтому широко применяется предотвращение заражения посредством ежемесячного введения лекарств, прерывающих развитие личинок. Целью доступных методов терапии сердечных гельминтов у собак является предотвращение развития паразита во взрослых червей путем прерывания жизненного цикла *Dirofilaria immitis* после заражения.

Макроциклические лактоны (МЛ, например, ивермектин, эприномектин, милбемицин оксим, моксидектин и селамектин) представляют собой наиболее широко используемые средства химиопрофилактики и вводятся ежемесячно или каждые шесть месяцев. Эти лекарственные средства эффективны против инвазионных личинок третьей стадии (L3) *Dirofilaria immitis*, распространяемых комарами, а также против взрослеющих личинок четвертой стадии (L4). При ежемесячном введении, МЛ убивают L3 и L4 личинок, попавших в организм в течение предыдущих 30 дней, и таким образом предотвращают заболевание, вызываемое взрослыми червями. МЛ можно также применять ежемесячно у инфицированных собак для подавления размножения взрослых червей и удаления микрофиллярий, тем самым уменьшая передачу и постепенно избавляя от взрослых червей (*Vet. Parasitol.* 2005 Oct 24 133(2-3) 197-206).

В последние годы сообщается об увеличивающемся числе случаев отсутствия

эффективности (LOE), при которых у собак развивается инфекция зрелых сердечных гельминтов, несмотря на ежемесячное введение профилактических доз лекарственных средств, представляющих собой макроциклические лактоны. Например, Atkins с соавторами (*Vet. Parasitol.* 206 (2014) 106–113) недавно сообщали об увеличивающемся числе случаев собак, у которых наблюдалась положительная реакция на антиген сердечных гельминтов при получении профилактической терапии против сердечных гельминтов, что говорит о том, что некоторые популяции *Dirofilaria immitis* выработали селективную устойчивость к профилактическим средствам против сердечных гельминтов (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.). Таким образом, существует насущная потребность в разработке новых противогельминтных средств с улучшенной активностью против *Dirofilaria immitis* и других эндопаразитов.

В WO 2017/178416 A1 описаны пиразолопиримидиновые производные для борьбы, лечения и/или профилактики гельминтов. В WO 2018/197401 A1 описаны бициклические пиразольные производные для борьбы, лечения и/или профилактики гельминтов. В WO 2018/087036 A1 описаны хинолон-3-карбоксамидные производные для борьбы, лечения и/или профилактики гельминтов. В WO 2019/025341 описаны хинолоновые соединения для борьбы, лечения и/или профилактики гельминтных инфекций, и в WO 2019/002132 A1 описаны азахиноновые производные для борьбы, лечения и/или профилактики гельминтов. Все эти публикации принадлежат компании Bayer Animal Health GmbH и включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Недавно в WO 2020/014068 A1 (документ включен в настоящий текст посредством ссылки) были описаны противогельминтные гетероциклические соединения, показавшие активность против *Dirofilaria immitis*.

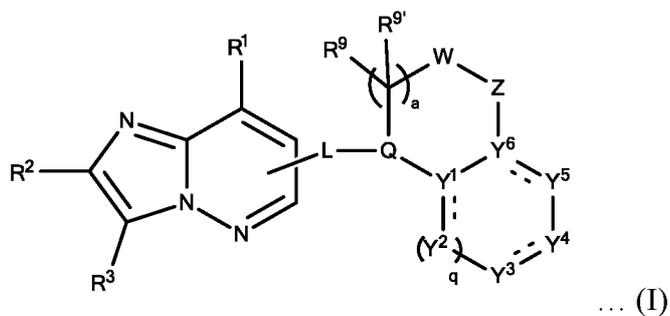
Следует отметить, что цитирование или упоминание какого-либо документа в настоящей заявке не является признанием того, что такой документ является частью предшествующего уровня техники для настоящего изобретения. Все предшествующие заявки и все документы, процитированные в них или во время их рассмотрения («процитированные в заявках документы»), и все документы, процитированные или упомянутые в процитированных в заявках документах, и все документы, процитированные или упомянутые в настоящем тексте («процитированные в настоящем тексте документы»), и все документы, процитированные или упомянутые в процитированных в настоящем тексте документах, вместе со всеми инструкциями производителей, описаниями, спецификациями продуктов и технологическими картами продуктов для всех упомянутых в настоящем тексте продуктов, или в любом документе,

включенном в настоящий текст посредством ссылки, включены в настоящий текст посредством ссылки и могут использоваться в практической реализации настоящего изобретения.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны новые противогельминтные и противопаразитарные гетероциклические соединения, обладающие улучшенной активностью против эндопаразитов и эктопаразитов. Настоящая заявка касается также композиций, содержащих указанные соединения, способов получения и применения указанных соединений для устранения, борьбы и/или профилактики паразитной инфекции и/или заражения у животных, включая человека. Соединения по настоящему изобретению можно вводить животным, в частности млекопитающим, рыбам и птицам, для профилактики и/или лечения паразитных инфекций.

Один аспект настоящего изобретения включает соединение формулы (I):



его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , L , Q , W , Z , a и q имеют указанные в настоящем тексте значения, и пунктирные линии (----) означают простую или двойную связь.

Настоящее изобретение также включает ветеринарно приемлемую композицию, содержащую соединение формулы (I) и ветеринарно приемлемый носитель, и способ борьбы с паразитами, включая гельминтов, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его ветеринарно приемлемой композиции животному, нуждающемуся в этом. Вариант осуществления настоящего изобретения включает также применение соединения формулы (I) для устранения, борьбы или предотвращения заражения паразитами и/или паразитных инфекций у животных или людей. Соединения по настоящему изобретению можно вводить животным, в частности млекопитающим, рыбам и птицам, для предотвращения и/или лечения заражения паразитами и/или паразитных инфекций.

Соединение по настоящему изобретению и композиции, содержащие это соединение, высокоэффективны в лечении и/или профилактике эндопаразитов у млекопитающих, рыб и птиц, в частности у кошек, собак, лошадей, кур, свиней, овец и

крупного рогатого скота, осуществляемых для избавления перечисленных животных-хозяев от эндопаразитов.

В одном варианте осуществления, соединения формулы (I) и содержащие их композиции обладают значительной эффективностью против эндопаразитов, таких как филярии (например, сердечный гельминт), анкилостомы, власоглавы и круглые черви пищеварительного тракта животных и людей. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) и содержащие их композиции эффективны против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт), который менее чувствителен к лечению макроциклическими лактонами. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению эффективны для лечения и/или предотвращения инфицирования животных круглыми червями, которые менее чувствительны к лечению коммерчески доступными или известными действующими веществами.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описана комбинация соединения формулы (I) с по меньшей мере одним вторым действующим веществом, которое расширяет спектр защиты животных от эндопаразитов и/или эктопаразитов.

Другой вариант осуществления включает способ лечения и/или профилактики паразитной инфекции и/или заражения у животного, включающий введение животному соединения формулы (I). Другой вариант осуществления включает применение соединения формулы (I) для лечения и/или профилактики паразитной инфекции и/или заражения у животного и применение соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики паразитной инфекции у животного.

Таким образом, настоящее изобретение включает следующие неограничивающие варианты осуществления:

(a) соединение формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, которые активны против эндопаразитов, и в некоторых случаях также против эктопаразитов;

(b) ветеринарная композиция, содержащая паразитицидно эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, в комбинации с фармацевтически или ветеринарно приемлемым носителем или разбавителем;

(c) ветеринарная композиция, содержащая паразитицидно эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, в комбинации с одним или больше другими действующими веществами (т.е. активными ингредиентами, не охватываемыми формулой (I)), и фармацевтически или ветеринарно

приемлемым носителем или разбавителем;

(d) способ лечения заражений/инфекций паразитами в организме животного или на его покровах, включающий введение паразитицидно эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, опционально с одним или больше другими действующими веществами (т.е. активными ингредиентами, не охватываемыми формулой (I)), нуждающемуся в этом животному;

(e) способ предотвращения заражений/инфекций паразитами у животного, который включает введение паразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, опционально с одним или больше дополнительными действующими веществами (т.е. активными ингредиентами, не охватываемыми формулой (I)), нуждающемуся в этом животному;

(f) применение соединения формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, опционально с одним или больше дополнительными действующими веществами (т.е. активными ингредиентами, не охватываемыми формулой (I)), для лечения или предотвращения паразитных инфекций и, возможно, заражения паразитами у животного;

(g) применение соединения формулы (I) или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли, опционально с одним или больше дополнительными действующими веществами (т.е. активными ингредиентами, не охватываемыми формулой (I)), для производства ветеринарного лекарственного средства для лечения и/или профилактики паразитной инфекции и/или заражения у животного; и

(h) способ получения соединения формулы (I).

Эти и другие варианты осуществления описаны в настоящем тексте или являются очевидными и охватываются приведенным далее подробным описанием.

Определения

В настоящем описании и в Формуле изобретения такие термины как «содержит», «содержащий» и т.п. можно интерпретировать как «включает», «включающий» и т.п.; а такие термины как «состоит главным образом из» и «состоящий главным образом из» понимаются как допускающие присутствие элементов, не перечисленных в явном виде, но исключающие элементы, описанные в предшествующем уровне техники или влияющие на базовые или инновационные характеристики настоящего изобретения.

Применяемые в настоящем тексте термины имеют общепринятое в данной области значение, если не указано иное. Органические фрагменты, указанные в определениях переменных, присутствующих в соединениях, например, соединениях, имеющих формулу (I), являются – как термин «галоген» – собирательными терминами для списков

отдельных членов групп – в случае «галогена» это фтор, хлор, бром и иод. Приставка C_n - C_m в каждом случае указывает возможное число атомов углерода в группе от числа n до другого числа m .

В настоящем описании и в Формуле изобретения термин «включая (но не ограничиваясь только ими)» эквивалентен термину «включая».

Термин «соединение формулы (I)» включает любой его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль.

Под термином «необязательно замещенный» подразумевается радикал, который необязательно замещен одним или больше из следующих фрагментов: галоген, гидроксил, алкил, галогеналкил, карбоксил, ацил, ацилокси-группа, алкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкоксикарбонил, галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламиникарбонил, диалкиламиникарбонил, галогеналкиламиникарбонил, дигалогеналкиламиникарбонил, амино-группа, алкил- или диалкиламино-группа, амидо-группа, ариламино-группа, алкокси-группа, галогеналкокси-группа, арилокси-группа, нитро-группа, циано-группа, азидная группа, тиол, тиоамид, имино-группа, амидин, гуанидин, карбонат, силил, силиловый эфир, SF_5 , сульфонил, алкоксисульфонил, сульфанил, сульфинил, сульфамойл, сульфоксимин, сульфинимин, сульфонидамида, сульфондиимин, сложноэфирная группа, фосфонил, фосфинил, фосфорил, фосфин, фосфонамидат, фосфинамидат, фосфинат, фосфиноксид, тиоэфирная группа, ацилгалогенид, ангидрид, оксим, гидразин, карбамат, фосфоновая кислота, фосфат, фосфонат, арил и гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления, термин «необязательно замещенный» включает замещение группы галогеном (хлор, фтор, бром, иод), C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -галогеналкилом, 3-8-членным циклоалкилом, амино-группой, C_1 - C_6 -алкиламино-группой, C_1 - C_6 -диалкиламино-группой, C_1 - C_6 -алкокси-группой, C_1 - C_6 -галогеналкокси-группой, циано-группой, нитро-группой, SF_5 , ацетилом, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбонилем, C_1 - C_6 -алкилкарбонилем, C_1 - C_6 -галогеналкилкарбонилем, аминокарбонилем, C_1 - C_6 -алкиламиникарбонилем, C_1 - C_6 -диалкиламиникарбонилем, C_1 - C_6 -галогеналкиламиникарбонилем, C_1 - C_6 -дигалогеналкиламиникарбонилем, C_1 - C_6 -алкилтио-группой, C_1 - C_6 -алкилсульфинилом, C_1 - C_6 -алкилсульфонилом, C_1 - C_6 -галогеналкилтио-группой, C_1 - C_6 -галогеналкилсульфинилом, C_1 - C_6 -галогеналкилсульфонилом, фенилом, 5- или 6-членным гетероарилом, 5- или 6-членным гетероциклилом.

В других вариантах осуществления, термин «необязательно замещенный» включает замещение группы галогеном (хлор, фтор, бром, иод), C_1 - C_3 -алкилом, C_1 - C_3 -галогеналкилом, 3-8-членным циклоалкилом, амино-группой, C_1 - C_3 -алкиламино-группой,

С₁-С₃-диалкиламино-группой, С₁-С₃-алкокси-группой, С₁-С₃-галогеналкокси-группой, циано-группой, нитро-группой, SF₅, ацетилом, С₁-С₃-алкоксикарбонилем, С₁-С₃-галогеналкоксикарбонилем, С₁-С₃-алкилкарбонилем, С₁-С₃-галогеналкилкарбонилем, аминокарбонилем, С₁-С₃-алкиламинокарбонилем, С₁-С₃-диалкиламинокарбонилем, С₁-С₃-галогеналкиламинокарбонилем, С₁-С₃-дигалогеналкиламинокарбонилем, С₁-С₃-алкилтио-группой, С₁-С₃-алкилсульфинилем, С₁-С₃-алкилсульфонилем, С₁-С₃-галогеналкилтио-группой, С₁-С₃-галогеналкилсульфинилем, С₁-С₃-галогеналкилсульфонилем, фенилом, 5- или 6-членным гетероарилем, 5- или 6-членным гетероциклилом.

В некоторых вариантах осуществления, термин «необязательно замещенный» включает замещение галогеном (хлор, фтор, бром, иод), метилом, этилом, пропилом, бутилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, гидроксилом, тиолом, амино-группой, метиламино-группой, этиламино-группой, пропиламино-группой, бутиламино-группой, диметиламино-группой, диэтиламино-группой, метокси-группой, этокси-группой, пропокси-группой, CF₃, CF₂CF₃, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -SCH₃, -SCF₃, -S(O)CH₃, -S(O)CF₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃, морфолином, пиперидинилом, пиридилем и фенилом.

В некоторых вариантах осуществления, соединения могут быть замещены стабильной функциональной группой, которая не подавляет биологическую активность соединений по настоящему изобретению, в незащищенной или при необходимости в защищенной форме, как известно квалифицированным специалистам в данной области, например, как описано в работе Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, которая включена в настоящий текст посредством ссылки. Во избежание сомнений, «необязательно замещенный алкил» включает галогеналкил и гидроксиалкил.

Если не указано иное, термин «алкил», в отдельности или в комбинации с гетероатомом, например, алкокси, тиаалкил, алкиламино и т.п., относится к насыщенным линейным, разветвленным, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая углеводороды, содержащие от 1 до 12 атомов. В некоторых вариантах осуществления, алкильные группы включают С₁-С₁₀, С₁-С₈, С₁-С₆, С₁-С₄ или С₁-С₃ алкильные группы. Примеры С₁-С₁₀ алкилов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-

триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил, и их изомеры. C₁-C₄-алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы могут обозначаться как «циклоалкил» и включают группы, содержащие 3 - 10 атомов углерода, имеющие один или несколько конденсированных циклов. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

«Карбоциклические» группы представляют собой циклические группы, состоящие исключительно из углерода. Карбоциклические группы включают и ароматические кольца, такие как фенил, и неароматические кольца, такие как циклоалкильные кольца, включая циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п., и включают группы, содержащие 3-14 атомов углерода, имеющие одно или несколько сконденсированных колец.

Термин «алкенил» относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, алкенильные группы могут включать C₂-C₁₂ алкенильные группы. В других вариантах осуществления, «алкенил» включает C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆, C₂-C₄ или C₃-C₄ алкенильные группы. В одном варианте алкенила, число двойных связей составляет 1-3, в другом варианте алкенила число двойных связей равно одному. Другие количества двойных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкенильного фрагмента в молекуле. «Алкенильные» группы могут содержать больше одной двойной связи в цепи. Примеры алкенила или его определенного диапазона включают (но не ограничиваются только ими) этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-этенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-

пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

Термин «алкинил» относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте алкинила, число тройных связей составляет 1-3; в другом варианте алкинила число тройных связей равно одному. В некоторых вариантах осуществления, алкинильные группы включают C₂-C₁₂ алкинильные группы. В других вариантах осуществления, алкинильные группы могут включать C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ или C₂-C₄ алкинильные группы. Другие количества тройных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкинильного фрагмента в молекуле. «C₂-C₁₀-алкинил» при использовании в настоящем тексте относится к линейным или разветвленным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим от 2 до 10 атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну тройную связь, таким как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-бут-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена. Например, C₁-C₄-галогеналкил включает (но не ограничивается только ими) хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин «фторалкил» при использовании в настоящем тексте означает алкил, в

котором один или больше атомов углерода заменены на атомы фтора, например дифторметил, трифторметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил или пентафторэтил.

Термин «галогеналкенил» относится к алкенильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин «галогеналкинил» относится к алкинильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин «алкокси» относится к группе алкил-О-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины «алкенилокси», «алкинилокси», «галогеналкокси», «галогеналкенилокси», «галогеналкинилокси», «циклоалкокси», «циклоалкенилокси», «галогенциклоалкокси» и «галогенциклоалкенилокси» относятся к группам алкенил-О-, алкинил-О-, галогеналкил-О-, галогеналкенил-О-, галогеналкинил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О-, галогенциклоалкил-О- и галогенциклоалкенил-О-, соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогенциклоалкил и галогенциклоалкенил имеют указанные выше значения. Примеры C₁-C₆-алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, ОСН₂-C₂H₅, ОСН(CH₃)₂, н-бутокси, ОСН(CH₃)-C₂H₅, ОСН₂-СН(CH₃)₂, ОС(CH₃)₃, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметил-пропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п..

Термин «арил» относится к одновалентной карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей один цикл или несколько конденсированных циклов. Арильные группы включают (но не ограничиваются только ими) фенил, бифенил и нафтил. В некоторых вариантах осуществления, арил включает тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или быть замещены одним или более заместителями, выбранными из следующих: атом галогена, циано-группа, нитро-группа, гидроксигруппа, меркапто-группа, амино-группа, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группа, алкенилокси-группа, алкинилокси-группа, галогеналкокси-группа, галогеналкенилокси-группа, галогеналкинилокси-группа, циклоалкокси-группа, циклоалкенилокси-группа, галогенциклоалкокси-группа, галогенциклоалкенилокси-группа, алкилтио-группа,

галогеналкилтио-группа, циклоалкилтио-группа, галогенциклоалкилтио-группа, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинил-сульфинил, галогеналкилсульфинил, галогеналкенилсульфинил, галогеналкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкил-сульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, $-SF_5$, алкиламино-группа, алкениламино-группа, алкиниламино-группа, ди(алкил)амино-группа, ди(алкенил)-амино-группа, ди(алкинил)амино-группа или триалкилсилил.

Термин «аралкил» относится к арильной группе, которая связана с остальной частью соединения через дирадикальный алкиленовый мостик, $(-CH_2-)_n$, где n равно 1-12 и где «арил» имеет указанное выше значение.

Термин «гетероарил» относится к одновалентной ароматической группе, содержащей 1 - 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, содержащей один или более гетероатомов кислорода, азота и серы в цикле, предпочтительно 1 - 4 гетероатома или 1 - 3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены. Гетероарильные группы в типичном случае включают 5- или 6-членное ароматическое кольцо. Такие гетероарильные группы могут иметь один цикл (например, пиридил или фурил) или несколько конденсированных циклов, при условии, что точка присоединения находится на атоме гетероарильного цикла. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиазолил, бензофуранил, бензотиофенил, имидазопиридил, имидазопиримидил или пирролопиримидил. Гетероарильные циклы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, определенными выше для термина «арил».

Термины «гетероциклил», «гетероциклический» или «гетероцикло» относятся к полностью насыщенным или частично ненасыщенным, но при этом неароматическим циклическим группам, например, 3-7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим системам, которые могут содержать один или больше гетероатомов кислорода, серы, кремния или азота в цикле, предпочтительно от 1 до 4 или от 1 до 3 гетероатомов. Гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены, и гетероатомы азота опционально могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода в цикле или в циклической системе, и может быть незамещенной или замещенной одним или больше заместителями, как описано выше для

арильных групп.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксо тиенил, триазолил, триазинил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетра-гидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил] или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолинил и т.п.

Бициклические и трициклические карбоциклические и гетероциклические кольцевые системы включают спироциклические системы, в которых по меньшей мере два из колец в системе соединены через один атом углерода. Спиروциклические кольцевые системы включают комбинацию 3-8-членных карбоциклических и/или гетероциклических колец, объединенных общим атомом углерода. Так, спироциклические кольцевые системы могут включать системы от 3-членного кольца, связанного с другим 3-членным кольцом (карбоциклическим или гетероциклическим), до 8-членного кольца, связанного с другим 8-членным кольцом, и все комбинации разных размеров колец между ними. Гетероциклический компонент спироциклической кольцевой системы включает один или два гетероатома, выбранных из N, O, Si или S.

Термин «алкилтио» относится к группе алкил-S-, где алкил имеет указанное выше значение. В некоторых вариантах осуществления, алкильный компонент алкилтио-группы включает C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₃ алкильные группы. Например, C₁-C₄-алкилтио-группы включают (но не ограничиваются только ими) метилтио-группу, этилтио-группу, пропилтио-группу, 1-метилэтилтио-группу, бутилтио-группу, 1-метилпропилтио-группу, 2-метилпропилтио-группу или 1,1-диметилэтилтио-группу.

Аналогично, термины «галогеналкилтио», «циклоалкилтио», «галогенциклоалкилтио» относятся к группам $-S$ -галогеналкил, $-S$ -циклоалкил и $-S$ -галогенциклоалкил, соответственно, где термины «галогеналкил», «циклоалкил» и «галогенциклоалкил» имеют указанные выше значения.

Термин «алкилсульфинил» означает группу алкил-S(=O)-, где «алкил» имеет указанное выше значение. В некоторых вариантах осуществления, алкильный компонент алкилсульфинильных групп включает C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₃ алкильные группы. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) -SO-CH₃, -SO-C₂H₅, *n*-пропилсульфинил, 1-метилэтилсульфинил, *n*-бутилсульфинил, 1-метилпропилсульфинил, 2-метилпропилсульфинил, 1,1-диметилэтилсульфинил, *n*-пентилсульфинил, 1-метилбутилсульфинил, 2-метилбутилсульфинил, 3-метилбутилсульфинил, 1,1-диметилпропилсульфинил, 1,2-диметилпропилсульфинил, 2,2-диметилпропилсульфинил, 1-этилпропилсульфинил, *n*-гексилсульфинил, 1-метилпентилсульфинил, 2-метилпентилсульфинил, 3-метилпентилсульфинил, 4-метилпентилсульфинил, 1,1-диметилбутилсульфинил, 1,2-диметилбутилсульфинил, 1,3-диметилбутилсульфинил, 2,2-диметилбутилсульфинил, 2,3-диметилбутилсульфинил, 3,3-диметилбутилсульфинил, 1-этилбутилсульфинил, 2-этилбутилсульфинил, 1,1,2-триметилпропилсульфинил, 1,2,2-триметилпропилсульфинил, 1-этил-1-метилпропилсульфинил или 1-этил-2-метилпропилсульфинил.

Аналогично, термины «алкенилсульфинил», «алкинилсульфинил», «галогеналкилсульфинил», «галогеналкенилсульфинил» и «галогеналкинилсульфинил» относятся к группам алкенил-S(=O)-, алкинил-S(=O)- и галогеналкил-S(=O)-, галогеналкенил-S(=O)- и галогеналкинил-S(=O)-, где термины «алкенил», «алкинил», «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил» имеют указанные выше значения.

Термин «алкилсульфонил» означает группу алкил-S(=O)₂-, где термин «алкил» имеет указанное выше значение. В некоторых вариантах осуществления, алкильный компонент в алкилсульфонильных группах включает C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильные группы. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) -SO₂-CH₃, -SO₂-C₂H₅, *n*-пропилсульфонил, -SO₂-CH(CH₃)₂, *n*-бутилсульфонил, 1-метилпропилсульфонил, 2-метилпропилсульфонил, -SO₂-C(CH₃)₃, *n*-пентилсульфонил, 1-метилбутилсульфонил, 2-метилбутилсульфонил, 3-метилбутилсульфонил, 1,1-диметилпропилсульфонил, 1,2-диметилпропилсульфонил, 2,2-диметилпропилсульфонил, 1-этилпропилсульфонил, *n*-гексилсульфонил, 1-метилпентилсульфонил, 2-метилпентилсульфонил, 3-метилпентилсульфонил, 4-метилпентилсульфонил, 1,1-диметилбутилсульфонил, 1,2-диметилбутилсульфонил, 1,3-диметилбутилсульфонил, 2,2-

диметилбутилсульфонил, 2,3-диметилбутилсульфонил, 3,3-диметилбутилсульфонил, 1-этилбутилсульфонил, 2-этилбутилсульфонил, 1,1,2-триметилпропилсульфонил, 1,2,2-триметилпропилсульфонил, 1-этил-1-метилпропилсульфонил или 1-этил-2-метилпропилсульфонил и т.п.

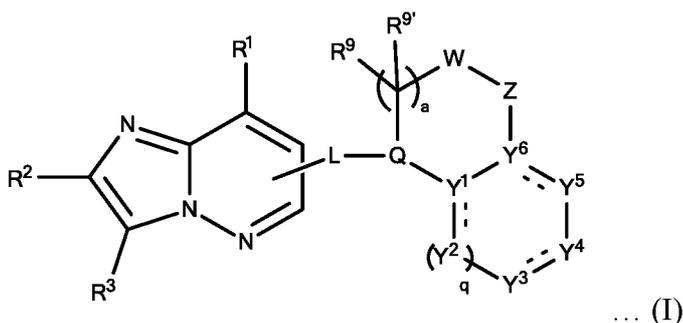
Термины «алкенилсульфонил», «алкинилсульфонил», «галогеналкилсульфонил», «галогеналкенилсульфонил» и «галогеналкинилсульфонил» относятся к группам алкенил-S(=O)₂-, алкинил-S(=O)₂- и галогеналкил-S(=O)₂-, галогеналкенил-S(=O)₂- и галогеналкинил-S(=O)₂-, где термины «алкенил», «алкинил», «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил» имеют указанные выше значения.

Термины «алкиламино-группа», «диалкиламино-группа», «алкениламино-группа», «алкиниламино-группа», «ди(алкенил)амино-группа» и «ди(алкинил)амино-группа» относятся к группам -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(алкенил), -NH(алкинил), -N(алкенил)₂ и -N(алкинил)₂, где термины «алкил», «алкенил» и «алкинил» имеют указанные выше значения. В некоторых вариантах осуществления, алкильный компонент в алкиламино-группах или диалкиламино-группах включают C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильные группы.

Термины «алкилкарбонил», «алкоксикарбонил», «алкиламинокарбонил» и «диалкиламинокарбонил» означают алкил-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкиламино-C(O)- и диалкиламино-C(O)-, где алкил, алкокси-группа, алкиламино-группа и диалкиламино-группа соответствуют данным выше определениям. Аналогично, термины «галогеналкилкарбонил», «галогеналкоксикарбонил», «галогеналкиламинокарбонил» и «дигалогеналкиламинокарбонил» означают группы галогеналкил-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкиламино-C(O)- и дигалогеналкиламино-C(O)-, где галогеналкил, галогеналкокси-группа, галогеналкиламино-группа и дигалогеналкиламино-группа соответствуют данным выше определениям.

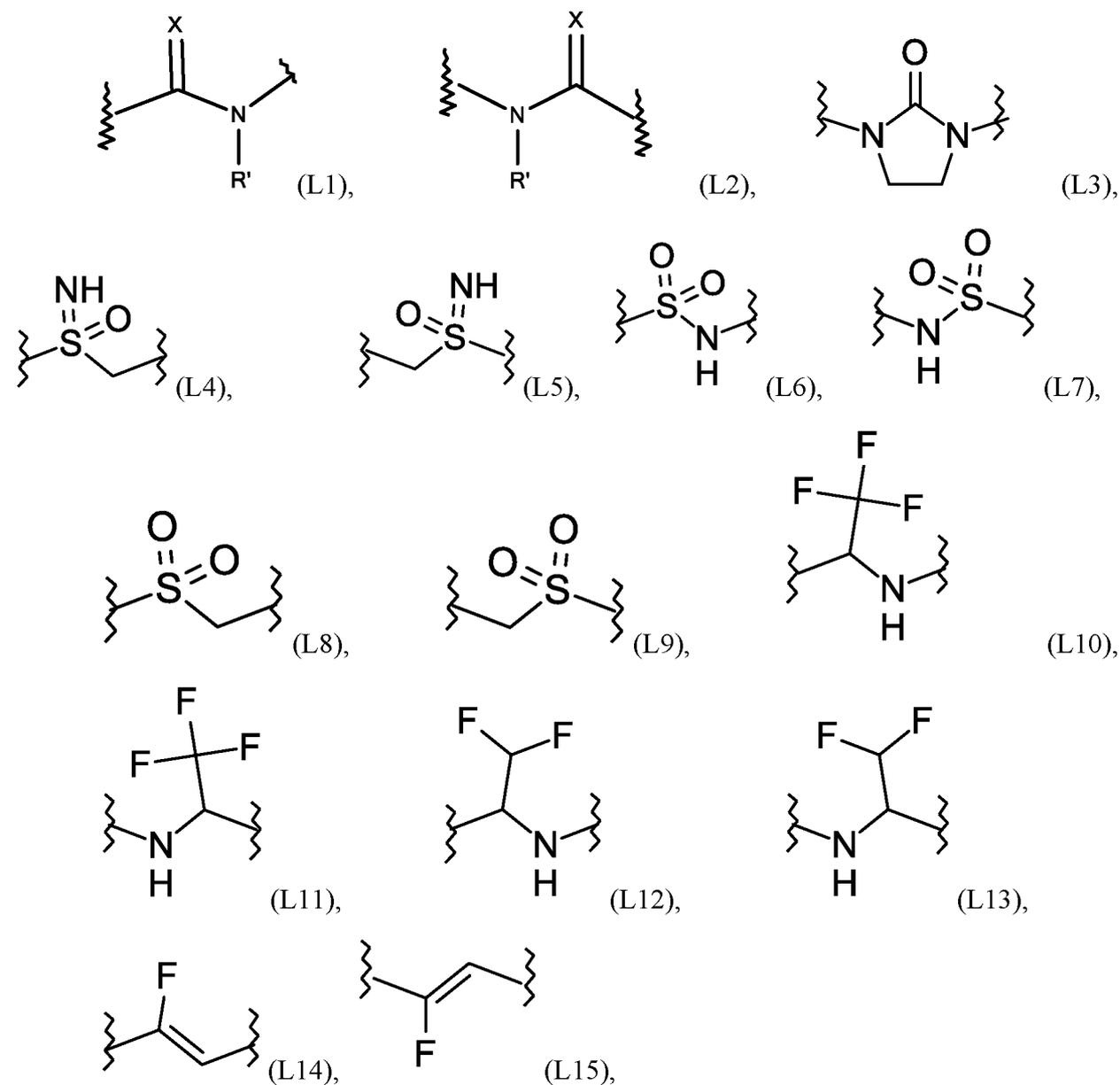
Подробное описание

Один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I):



где:

L представляет собой L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14 или L15:



R' представляет собой атом водорода, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил;

R¹ представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенную алкокси-группу, необязательно замещенную алкенилокси-группу, необязательно замещенную алкинилокси-группу, необязательно замещенный алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкиламиноалкил, необязательно замещенный диалкиламиноалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил,

необязательно замещенный циклоалкенил, обязательно замещенную циклоалкокси-группу, обязательно замещенный гетероциклил, обязательно замещенный алкилкарбонил, обязательно замещенный алкоксикарбонил, аминокарбонил, обязательно замещенный алкиламинокарбонил, обязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный алкил или галогеналкил), $-SF_5$ или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или обязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и обязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенную алкокси-группу, обязательно замещенный алкоксиалкил, обязательно замещенный аминоалкил, обязательно замещенный алкиламиноалкил, обязательно замещенный диалкиламиноалкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенный арил; обязательно замещенную арилокси-группу, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный циклоалкенил, обязательно замещенную циклоалкокси-группу, обязательно замещенный гетероциклил, обязательно замещенный алкилкарбонил, обязательно замещенный алкоксикарбонил, обязательно замещенный аминокарбонил, обязательно замещенный алкиламинокарбонил, обязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный алкил или галогеналкил), $-SF_5$ или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или обязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и обязательно может быть замещенной;

R^3 представляет собой атом водорода, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный циклоалкенил, обязательно замещенный алкилкарбонил, обязательно замещенный алкоксикарбонил, аминокарбонил, обязательно замещенный алкиламинокарбонил, обязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-S(O)_p$ (необязательно замещенный алкил), $-SF_5$, обязательно замещенный гетероциклил, обязательно замещенный 6-10-членный арил, обязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, спироциклическую гетероциклил-

карбоциклическую группу, спироциклическую гетероциклическую-гетероциклическую группу, спироциклическую карбоциклическую-карбоциклическую группу, спироциклическую карбоциклическую-гетероциклическую группу или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или обязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и обязательно может быть замещенной;

R^4 и $R^{4'}$ в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, гидроксил, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенную алкокси-группу, обязательно замещенный алкоксиалкил, обязательно замещенный аминоалкил, обязательно замещенный алкиламиноалкил, обязательно замещенный диалкиламиноалкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенную циклоалкокси-группу, обязательно замещенный алкилкарбонил, обязательно замещенный алкоксикарбонил, обязательно замещенный аминокарбонил, обязательно замещенный алкиламинокарбонил, обязательно замещенный ди(алкил)аминокарбонил, обязательно замещенную алкилкарбонилокси-группу, обязательно замещенную алкилкарбониламино-группу, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, $-SF_5$, $-SO_p$ (обязательно замещенный алкил или галогеналкил); или R^4 вместе с $R^{4'}$ совместно формируют 2-6-членную цепочку, обязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; или $-NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H или обязательно замещенный алкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и обязательно может быть замещенной;

R^8 представляет собой атом водорода, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкенил или алкинил;

R^9 и $R^{9'}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу или циклоалкокси-группу, или R^9 вместе с $R^{9'}$ формируют 2-6-членную цепочку, обязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому

они присоединены, где атомы углерода или азота в цепочке необязательно могут быть замещенными;

Q представляет собой C-R⁸ или N;

X представляет собой O, S или N-R¹;

Y¹ и Y⁶ каждый независимо представляют собой N, C или -CR⁴-;

Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ каждый независимо представляют собой N, NR¹, S, O, -CR⁴- или CR⁴R⁴;

W представляет собой CR⁵R⁶, O, SO_p или N-R⁷,

Z представляет собой CR⁵R⁶, O, SO_p или N-R⁷,

где

R⁵ и R⁶ в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу или циклоалкокси-группу, или R⁵ вместе с R⁶ формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, и где каждый атом углерода или азота в указанном карбоциклическом или гетероциклическом кольце необязательно могут быть замещенными;

R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₄-алкил; и

где максимум три из Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ и Y⁶ представляют собой гетероатомы;

a равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

p в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; и

пунктирные линии (---) означают простую или двойную связь;

его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение формулы (I)

где:

R¹ представляет собой атом водорода, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил или необязательно замещенный фенил;

R² представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, гидроксид-С₁-С₆-алкил, гидроксид-С₁-С₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-С₁-С₆-алкил, амино-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₂-C₆-алкенилокси-группу, C₂-C₆-галогеналкенилокси-группу, C₂-C₆-алкинилокси-группу, C₂-C₆-галогеналкинилокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу,

C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкенил, необязательно замещенную C₃-C₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил, -SF₅, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил) или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R² представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный фенил; необязательно замещенную фенилокси-группу, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкенил, необязательно замещенную C₃-C₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил), SF₅ или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил,

необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкенил, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галогеналкилкарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, С₁-С₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламиникарбонил, С₁-С₆-галогеналкиламиникарбонил, ди-С₁-С₆-алкиламиникарбонил, ди-С₁-С₆-галогеналкиламиникарбонил, -SF₅, -S(O)_p(С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил), необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R⁴ и R^{4'} в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, гидроксил, С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-галогеналкил, С₂-С₆-алкенил, С₂-С₆-галогеналкенил, С₂-С₆-алкинил, С₂-С₆-галогеналкинил, С₁-С₆-алокси-группу, С₁-С₆-галогеналокси-группу, С₁-С₆-алокси-С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-галогеналокси-С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, необязательно замещенную С₃-С₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный С₁-С₆-алкилкарбонил, необязательно замещенный С₁-С₆-алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламиникарбонил, ди(С₁-С₆-алкил)аминикарбонил, необязательно замещенную С₁-С₆-алкилкарбонилокси-группу, необязательно замещенную С₁-С₆-алкилкарбониламино-группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, -SF₅, -SO_p(необязательно замещенный С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил); или R⁴ вместе с R^{4'} совместно формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; или -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой H, С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^8 представляет собой атом водорода, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_2 - C_6 -алкенил или C_2 - C_6 -алкинил; и

L , Q , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , W , Z , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , $R^{9'}$, a , q , p и пунктирные линии (-----) имеют значения, указанные выше для соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления, L представляет собой $L1$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L2$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L3$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L4$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L5$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L6$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L7$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L8$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L9$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L10$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L11$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L12$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L13$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L14$. В другом варианте осуществления, L представляет собой $L15$.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 представляет собой атом водорода, циано-группу, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенную C_1 - C_4 -алкокси-группу, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкенил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкенил, необязательно замещенную насыщенную или частично ненасыщенную 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилкарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкиламинокарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -диалкиламинокарбонил, необязательно замещенный алкил- SO_p -, галогеналкил- SO_p -, амино-группу, -NH- необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой необязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу,

-ОН, необязательно замещенный С₁-С₄-алкил, необязательно замещенную С₁-С₄-алкокси-группу, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкенил, -амино-группу, NH-необязательно замещенный С₁-С₄-алкил, -SF₅ или -NR^aR^b, где R^c и R^d независимо представляют собой необязательно замещенный С₁-С₄-алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещенной, SO_p(необязательно замещенный С₁-С₄-алкил или галогеналкил);

R³ представляет собой С₁-С₄-алкил, С₃-С₆-циклоалкил, необязательно замещенный С₅-С₇-циклоалкенил, 4-6-членный-гетероциклический, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями;

R⁴ и R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, -ОН, необязательно замещенный С₁-С₄-алкил, необязательно замещенную С₁-С₄-алкокси-группу, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, -амино-группу, NH-необязательно замещенный С₁-С₄-алкил, -SF₅; или R⁴ вместе с R^{4'} совместно формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, Si и S, или содержащую группу NR', с формированием карбоциклического или гетероциклического кольца вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; или -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой необязательно замещенный С₁-С₄-алкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещенной, SO_p(необязательно замещенный С₁-С₄-алкил или галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой С₁-С₄-алкил, С₁-С₄-галогеналкил, амино-группу, С₁-С₄-алкиламино-группу или ди-(С₁-С₄-алкил) амино-группу.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой С₁-С₄-алкил-SO_p-, С₁-С₄-галогеналкил-SO_p- или -SF₅.

В других вариантах осуществления, R¹ представляет собой гидрокси-С₁-С₄-алкил, С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄-алкил, С₁-С₄-галогеналкокси-С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкокси-С₁-С₄-галогеналкил.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой метил, этил, пропил,

бутил, пентил, изопропил (*i*-Pr), трет-бутил (*t*-бутил), проп-1-ен-2-ил, 2-фторпроп-2-ил, 1,1-дифторэтил или 2-гидроксипроп-2-ил.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой C₁-C₃-алкокси-группу или C₁-C₃-галогеналкокси-группу.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой OCH₃ или OCH₂CH₃.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой OCF₃ или SCF₃.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂CF₃ или -CF₂CF₃.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой C₂-C₄-алкенил или C₂-C₄-галогеналкенил.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой необязательно замещенный циклопентил или необязательно замещенный циклогексил.

В других вариантах осуществления, R¹ представляет собой циклопропил или циклобутил.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой необязательно замещенную насыщенную или ненасыщенную 6-членную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления, R¹ представляет собой -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -NR^aR^b, где R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламиникарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламиникарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламиникарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламиникарбонил.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой необязательно замещенный тетрагидрофурил, дигидрофурил, морфолин, пиранил, дигидропиранил, пиперидинил, дигидропиперидинил, дигидротиюфен или тетрагидротюфен.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил,

изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тиadiaзолидинил, изотиазолил, изотиадиолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, дигидротиопиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, триазолил или триазинил.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил или морфолинил, которые все могут быть необязательно замещены одним или больше галогенами.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, амино-группу, C_1 - C_4 -алкиламино-группу или ди-(C_1 - C_4 алкил) амино-группу.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой атом водорода, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил или *трет*-бутил.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой атом водорода, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой фтор или хлор.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу или $S(O)_p(C_1$ - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -галогеналкил) где p равен 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой метокси, этокси, пропокси или бутокси.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой метилтио, этилтио, пропилтио или бутилтио.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой $-OCF_3$ или $-SCF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_4 -алкенил или C_1 - C_4 -галогеналкенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой необязательно замещенный циклопентил или необязательно замещенный циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой необязательно замещенную, насыщенную или ненасыщенную 6-членную гетероциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой необязательно замещенный тетрагидрофурил, дигидрофурил, морфолин, пиранил, дигидропиранил, пиперидинил, дигидропиперидинил, дигидротиофен или тетрагидротиофен.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В других вариантах осуществления, R^2 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкокси-группу, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил с 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный галогеном, циано-группой, нитро-группой, C_1 - C_3 -алкилом, C_1 - C_3 -галогеналкилом, C_1 - C_3 -алкокси-группой, C_1 - C_3 -галогеналкокси-группой или $(C_1$ - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил) $S(O)_p$.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой необязательно замещенный азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тиadiaзолидинил, изотиазолил, изотиadiaзолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, триазолил или триазинил.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил или морфолинил, которые все могут быть необязательно замещены одним или больше галогенами.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 6-10-членный арил,

необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, *втор*-бутил или *изо*-бутил.

В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил. В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкенил или C_3 - C_6 -циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный циклопентил или циклогексил. В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный циклопропил или циклобутил.

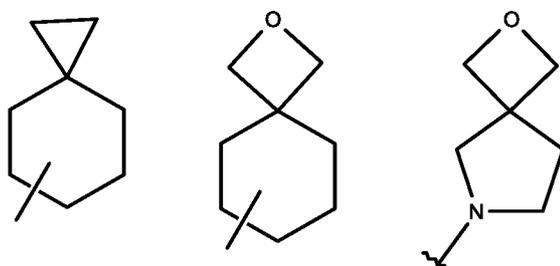
В одном варианте осуществления, R^3 представляет собой циклогексил, необязательно замещенный одним или больше галогенами, C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_3 -галогеналкилом. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой циклогексил замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из фтора, хлора или CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил или дигидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил или дигидрофуранил, замещенный одним или больше галогенами, C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -галогеналкилом. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил или дигидрофуранил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из метила, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. В одном варианте осуществления, 5-10-членный гетероарил представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, бензофуранил, бензотиофенил, имидазопиридил, имидазопиримидил или пирролопиримидил.

В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенную спироциклическую гетероциклическую карбоциклическую группу, необязательно

замещенную спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, необязательно замещенную спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу или необязательно замещенную спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу. В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой 5-11-членную необязательно замещенную спироциклическую гетероциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную необязательно замещенную спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, 5-11-членную необязательно замещенную спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу или 5-11-членную необязательно замещенную спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу. Неограничивающие примеры спироциклических карбоциклил-карбоциклильных, спироциклических карбоциклил-гетероциклильных и спироциклических гетероциклил-гетероциклильных групп показаны ниже для иллюстрации.



Однако квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что второе кольцо спироциклической группы может быть присоединено по любому доступному атому углерода первого цикла. Также следует понимать, что первое кольцо спироциклической группы может быть присоединено к молекуле по любому доступному атому. Так, настоящее изобретение включает 3-, 4-, 5-, 6- и 7-членные карбоциклические или гетероциклические кольца, присоединенные ко второму 3-, 4-, 5-, 6- и 7-членному карбоциклическому или гетероциклическому кольцу по любому доступному атому углерода в первом кольце.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1 - 4 заместителями. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1 - 3 заместителями. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, фенил, замещенный фенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой пара-замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой мета-замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой орто-замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой галогенфенил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галогеналкилфенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой галогеналкоксифенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2,3-дизамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2,4-дизамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2,5-дизамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2,6-дизамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 3,5-дизамещенный фенил.

В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой 3,4-дизамещенный фенил.

В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой 3,6-дизамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой дигалогенфенил, например, дихлор; дифтор; или хлор, фтор.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2,3-дигалогенфенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой хлорфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой фторфенил. В другом варианте

осуществления, R^3 представляет собой дихлорфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой дифторфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой 3,5-дихлорфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой 3,5-дифторфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой 2,6-дихлорфенил. В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой 2,6-дифторфенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный галогеном и галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный галогеном и галогеналкокси-группой.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный галогеном и галогеналкокси-группой.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 3 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой тригалогенфенил, например, трихлор; трифтор; или хлор, хлор, фтор, или фтор, фтор, хлор.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 2 галогенами и галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 2 галогенами и галогеналкокси-группой.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1 галогеналкилом, 1 галогеном и 1 галогеналкокси-группой.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой фенил, замещенный 1 галогеном и 2 галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 6-членный

гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 2-пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 3-пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой 4-пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой 4-пиридил, незамещенный или замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из хлора и фтора. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил, незамещенный или замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из хлора и фтора.

В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный азиридирил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-

оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил, триазолил или триазинил.

В другом варианте осуществления, R^3 может представлять собой гетероциклическую, мостиковую бициклическую группу, которая может быть необязательно замещенной.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ представляют собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, амино-группу, C_1 - C_4 -алкиламино-группу или ди- $(C_1$ - C_4 алкил) амино-группу.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ каждый независимо представляют собой атом водорода, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил или *трет*-бутил.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода или галоген.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, фтор или хлор.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу или $S(O)_p(C_1$ - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -галогеналкил), где p равен 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, метокси, этокси, пропокси или бутокси.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, метилтио-, этилтио-, пропилтио- или бутилтио-группу.

В другом варианте осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, $-OCF_3$ или $-SCF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкенил или C_1 - C_4 -галогеналкенил.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_4 -алкилкарбонил или C_1 - C_4 -алкоксикарбонил.

В других вариантах осуществления, R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой

атом водорода, C₁-C₄-алкилкарбониламино-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенный циклопентил или необязательно замещенный циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенный тетрагидрофурил, дигидрофурил, морфолин, пиранил, дигидропиранил, пиперидинил, дигидропиперидинил, дигидротиофен или тетрагидротиофен.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенный фенил.

В других вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, фенил с 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкокси-группу, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В других вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, 5- или 6-членный гетероарил с 1 или 2 заместителями, которые независимо представляют собой галоген, циано-группу, нитро-группу, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группу, алкенилокси-группу, алкинилокси-группу, галогеналкокси-группу или галогеналкенилокси-группу.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и/или R^{4'} независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенный азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксопиридинил, триазолил или триазинил.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ and R^{4'} независимо представляют собой

атом водорода, азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пирролил или морфолинил, которые все необязательно замещены одним или больше галогенами.

В одном варианте осуществления, R^8 представляет собой H. В другом варианте осуществления, R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

В одном варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ каждый представляют собой атом водорода. В другом варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ совместно формируют 2-6-членную цепочку, образуя спироциклический заместитель вместе с атомом углерода, к которому они присоединены. В другом варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ совместно формируют 2-5-членную цепочку, образуя спироциклический заместитель вместе с атомом углерода, к которому они присоединены. В другом варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ совместно формируют 2-4-членную цепочку, образуя спироциклический заместитель вместе с атомом углерода, к которому они присоединены. В другом варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ совместно формируют 2- или 3-членную цепочку, образуя спироциклический заместитель вместе с атомом углерода, к которому они присоединены. В другом варианте осуществления, R^9 и $R^{9'}$ совместно формируют 2-членную цепочку, образуя спироциклический заместитель вместе с атомом углерода, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления, a равен 0.

В некоторых вариантах осуществления, a равен 1.

В некоторых вариантах осуществления, Q представляет собой N.

В других вариантах осуществления, Q представляет собой $C-R^8$.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой NR^7 .

В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой CH_2 .

В других вариантах осуществления, W представляет собой $C(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$ или $C(C_1$ - C_3 -галогеналкил) $_2$;

В других вариантах осуществления, W представляет собой $C(CH_3)_2$, $C(C_2H_5)_2$ или $C(CF_3)_2$

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой SO_p .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой SO_2 .

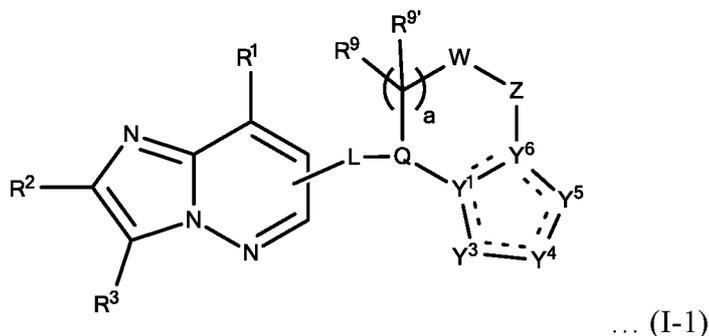
В других вариантах осуществления, Z представляет собой SO.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой NH.

В других вариантах осуществления, Z представляет собой $N(C_1$ - C_3 -алкил) или

N(C₁-C₃-галогеналкил)

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-1):

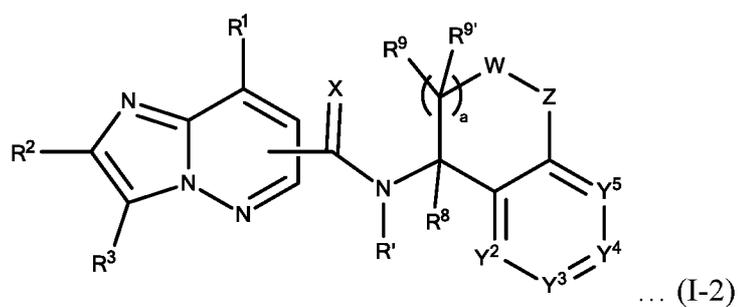


где переменные L, R¹, R², R³, R⁹, R^{9'}, Y¹, Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Q, W, Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В одном варианте формулы (I-1), W представляет собой CH₂, и Z представляет собой O. В одном варианте осуществления, Q представляет собой N. В другом варианте осуществления, Q представляет собой C-R⁸. В другом варианте формулы (I-1), W представляет собой CH₂, и Z представляет собой CH₂. В другом варианте формулы (I-1), W представляет собой CR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ представляют собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, и Z представляет собой O. В другом варианте формулы (I-1), W представляет собой CR⁵R⁶, и Z представляет собой CR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ каждый независимо представляют собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил. В другом варианте формулы (I-1), W представляет собой CR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ совместно формируют 2-5-членную цепочку, образуя кольцо, и Z представляет собой O. В другом варианте осуществления, a равен 0, и Z представляет собой O. В другом варианте осуществления, a равен 0, Z представляет собой O, и W представляет собой CH₂.

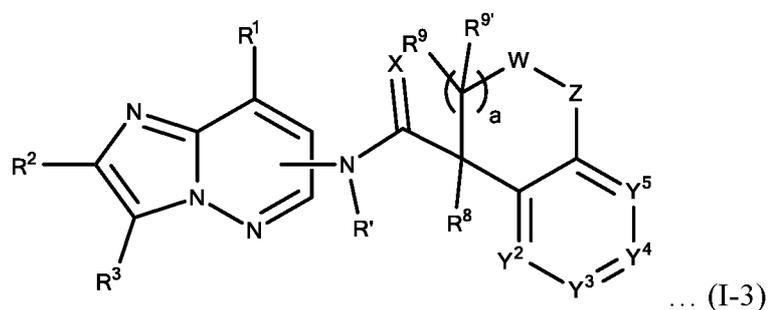
В одном варианте формулы (I-1), Y³ представляет собой S. В другом варианте формулы (I-1), Y⁵ представляет собой S. В другом варианте осуществления, Y³ представляет собой N. В другом варианте осуществления Y⁵ представляет собой N. В другом варианте формулы (I-1), Y⁵ представляет собой N, и Y³ представляет собой S. В другом варианте формулы (I-1), Y⁵ представляет собой S, и Y³ представляет собой N. В другом варианте формулы (I-1), Y⁶ и Y³ каждый представляют собой N. В другом варианте формулы (I-1), Y⁶ представляет собой N, и Y³ представляет собой N. В другом варианте осуществления, Y¹ представляет собой N, и Y⁵ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-2):



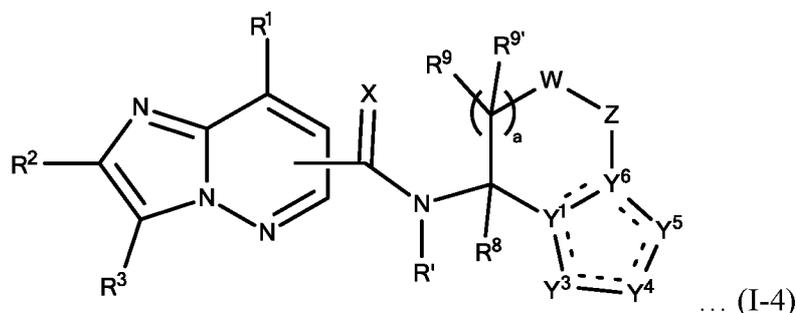
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , X , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-3):



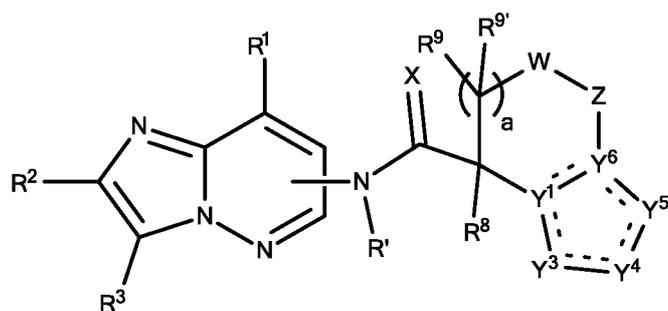
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , X , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-4):



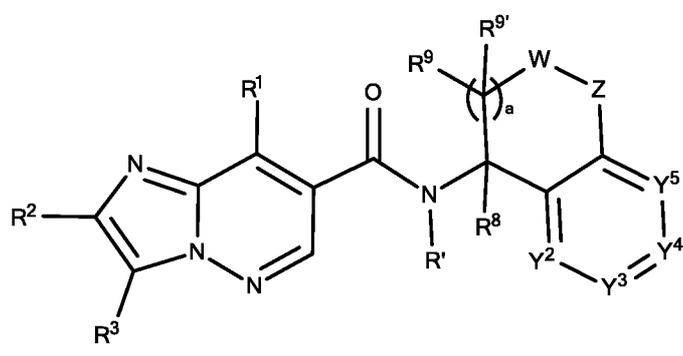
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , X , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В другом варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-5):



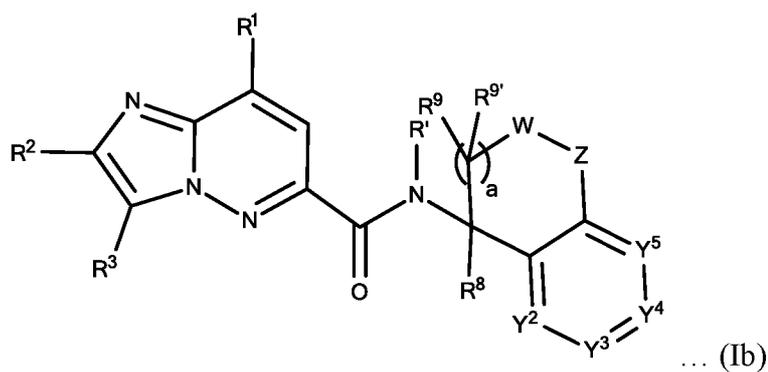
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , X , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



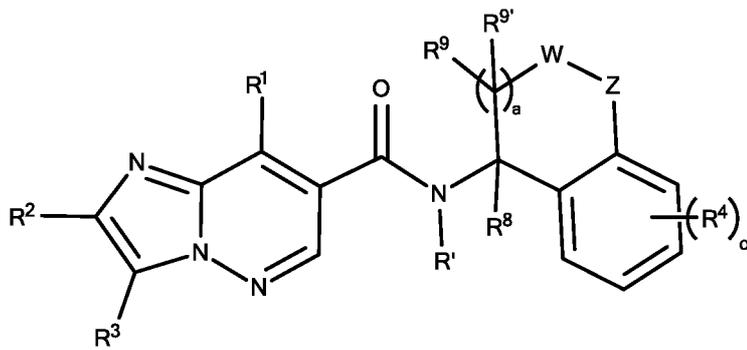
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, W , Z , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



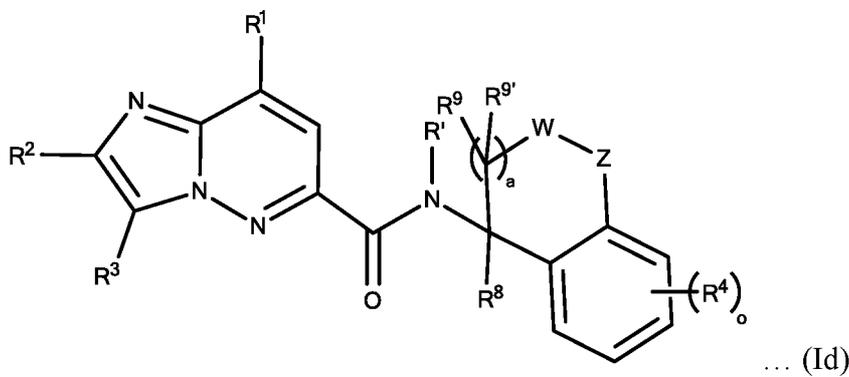
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



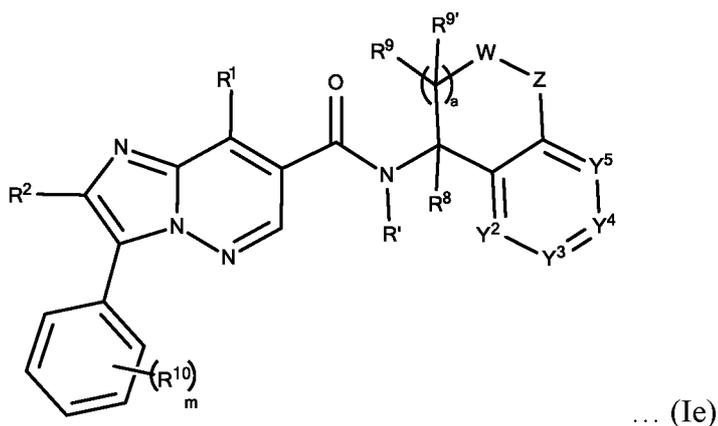
где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^4 , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I); и o равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^4 , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I); и o равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie):

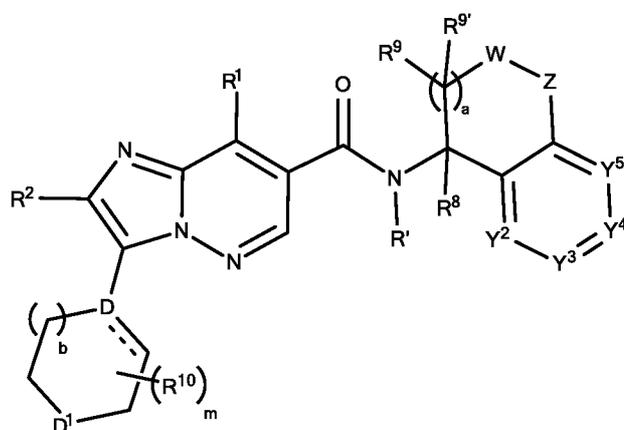


где переменные R^1 , R^2 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , W , Z и a имеют значения, указанные для формулы (I); m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R^{10} представляет собой циано-группу, галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси-группу, C_1 - C_6 -галогеналкокси-группу, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -галогеналкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_2 - C_6 -галогеналкинил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси- C_1 - C_6 -алкил,

необязательно замещенный фенил, необязательно замещенную фенилокси-группу, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, необязательно замещенную С₃-С₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галогеналкилкарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, С₁-С₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, С₁-С₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди-С₁-С₆-галогеналкиламинокарбонил, -SO_p(необязательно замещенный С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил), где p равен 0, 1 или 2, SF₅ или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной.

В одном варианте формулы (Ie), R¹⁰ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой хлор. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой фтор. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой хлор или фтор, и m равен 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой фтор, и m равен 2. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой хлор, и m равен 2. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой фтор или хлор, m равен 2, и фтор или хлор являются заместителями в положениях 3 и 5 фенильного кольца. В другом варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой фтор или хлор, m равен 2, и фтор или хлор являются заместителями в положениях 2 и 6.

В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If):



где переменные R¹, R², R', R⁸, R⁹, R^{9'}, R⁴, R^{4'}, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, W, Z и a имеют значения, указанные для формулы (I); R¹⁰ и m имеют значения, указанные для формулы

(Ie); b равен 0 или 1; пунктирная линия ($\overline{\text{-----}}$) означают простую или двойную связь; D представляет собой N, SiR¹¹, где R¹¹ представляет собой C₁-С₆алкил или C₁-С₆галогеналкил, С или C-R⁴; D¹ представляет собой N, O, SiR¹¹R¹², где R¹¹ и R¹² независимо представляют собой C₁-С₆алкил или C₁-С₆галогеналкил, -CR⁴R^{4'}, S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2, или D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R⁴ и R^{4'} совместно формируют 2-5-членную цепочку, необязательно замещенную одним гетероатомом в цепочке, образуя спироциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где пунктирная линия представляет собой простую связь.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где пунктирная линия представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой CH, C-галоген или N.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой C, CH, C-F или N.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R⁴ и R^{4'} совместно формируют 2-5-членную цепочку с одним гетероатомом в цепочке, образуя спироциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D¹ представляет собой CH₂, независимо C(галоген)₂, CH(C₁-С₃-алкил) или CH(C₁-С₃-галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D¹ представляет собой CH₂, независимо CF₂, CH(CH₃) или CH(CF₃).

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D¹ представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой CH или C-галоген; и D¹ представляет собой CH₂.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой N; и D¹ представляет собой CH₂, O или S.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой N, и D¹ представляет собой SiR¹¹R¹². В другом

варианте формулы (If), D представляет собой CH₂, и D¹ представляет собой SiR¹¹R¹². В другом варианте осуществления, D представляет собой N, и D¹ представляет собой Si(CH₃)₂.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где пунктирная линия представляет собой двойную связь; D представляет собой C; и D¹ представляет собой CH₂, CF₂, O или S.

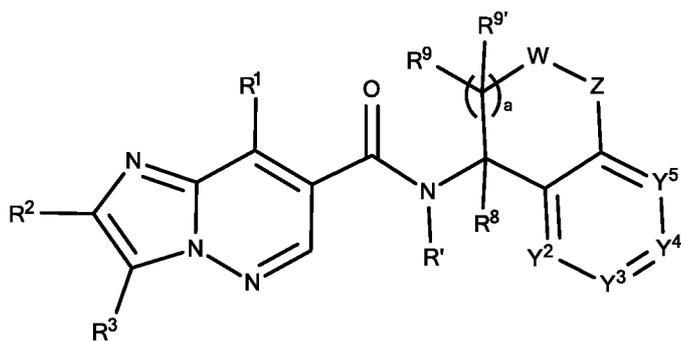
В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой N; и D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R⁴ и R^{4'} совместно формируют 2-4-членную цепочку, опционально с одним атомом кислорода в цепочке, образуя спироциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой CH; и D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R⁴ и R^{4'} совместно формируют 2-4-членную цепочку, опционально с одним атомом кислорода в цепочке, образуя спироциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (If), где D представляет собой C, и пунктирная линия означает двойную связь; и D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R⁴ и R^{4'} совместно формируют 2-4-членную цепочку, опционально с одним атомом кислорода в цепочке, образуя спироциклическую группу.

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что в приведенных выше формулах (Ic) и (Id), где переменная R⁴ указана в качестве заместителей в ароматических кольцах (например, группы (R⁴)_o, где o равен 0, 1, 2, 3 или 4), они будут представлять собой неводородные заместители, поскольку в вариантах осуществления, где o равен 0, R⁴ отсутствует. Этот же принцип касается переменной R¹⁰ в соединениях формулы (Ie) и (If).

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (Ia), где переменные R¹, R², R³, R', R⁴, R⁹, R^{9'}, W, Z, R⁸ и a имеют значения, указанные выше для формулы (I), и Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ такие как показано в таблице 1:



... (Ia)

Таблица 1

Формула	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
Ia-1	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ia-2	N	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ia-3	CR ⁴	N	CR ⁴	CR ⁴
Ia-4	CR ⁴	CR ⁴	N	CR ⁴
Ia-5	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	N
Ia-6	N	N	CR ⁴	CR ⁴
Ia-7	CR ⁴	N	N	CR ⁴
Ia-8	CR ⁴	CR ⁴	N	N
Ia-9	N	CR ⁴	N	CR ⁴
Ia-10	CR ⁴	N	CR ⁴	N
Ia-11	N	CR ⁴	CR ⁴	N

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (Ib), где переменные R¹, R², R³, R⁴, R', R⁹, R^{9'}, W, Z, R⁸ и а имеют значения, указанные выше для формулы (I), и Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ такие как показано в таблице 2:

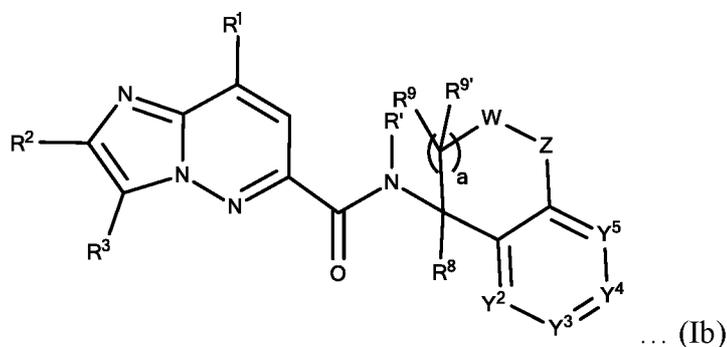


Таблица 2

Формула	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
Ib-1	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ib-2	N	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ib-3	CR ⁴	N	CR ⁴	CR ⁴
Ib-4	CR ⁴	CR ⁴	N	CR ⁴
Ib-5	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	N
Ib-6	N	N	CR ⁴	CR ⁴
Ib-7	CR ⁴	N	N	CR ⁴
Ib-8	CR ⁴	CR ⁴	N	N
Ib-9	N	CR ⁴	N	CR ⁴
Ib-10	CR ⁴	N	CR ⁴	N
Ib-11	N	CR ⁴	CR ⁴	N

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R² независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу или S(O)_p(C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R² независимо представляет собой H, хлор, фтор, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил или *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^2 независимо представляет собой H, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^2 независимо представляет собой H, метокси, этокси, пропокси или бутокси.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^2 независимо представляет собой H, $-OCF_3$ или $-SCF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу или $S(O)_p(C_1$ - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой H, хлор, фтор, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил или *трет*-бутил.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой H, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой H, метокси, этокси, пропокси или бутокси.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где каждый R^4 и/или $R^{4'}$ независимо представляют собой H, $-OCF_3$ или $-SCF_3$.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где R^7 и R^8 независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (Ia) - (If), где a равен 1, W представляет собой CH_2 , и Z представляет собой O.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил,

С₁-С₆-галогеналкокси-С₁-С₆-алкил, амино-С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси-группу, С₁-С₆-галогеналкокси-группу, С₂-С₆-алкенил, С₂-С₆-галогеналкенил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный С₁-С₆-алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5- или 6-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-галогеналкил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5- или 6-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой необязательно замещенный фенил. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой фенил, замещенный одним или больше галогенами. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой фенил, замещенный одним галогеном. В другом варианте осуществления описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой фенил, замещенный двумя галогенами. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R³ представляет собой фенил, замещенный тремя или четырьмя галогенами.

В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-

4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из хлора и фтора. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R^3 представляет собой фенил, замещенный одним заместителем, выбранным из хлора и фтора. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R^3 представляет собой фенил, замещенный двумя заместителями, выбранными из хлора и фтора. В другом варианте осуществления, описаны соединения формул (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), где R^3 представляет собой фенил, замещенный тремя или четырьмя заместителями, выбранными из хлора и фтора.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формул (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), где R^7 и R^8 независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил; W представляет собой CH_2 , Z представляет собой O, и a равен 1.

В других вариантах формул (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) и (Ie), каждый из Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 представляет собой CH.

В других вариантах формул (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) и (Ie), каждый из Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 независимо представляет собой CH или CR^4 , где R^4 представляет собой неводородный заместитель.

В других вариантах формул (I-1), (I-4) и (I-5), каждый из Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой CH.

В других вариантах формул (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) и (Ie), каждый из Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 независимо представляет собой CH или C-галоген.

В любом из вариантов описанных выше формул (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If), a равен 1, W представляет собой $-CH_2-$, и Z представляет собой O.

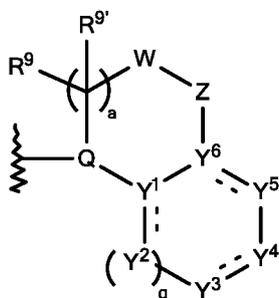
В любом из вариантов описанных выше формул (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If), R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 алкенил, C_1 - C_4 -циклоалкил, амино-группу, C_1 - C_4 -алкиламино-группу, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино-группу, морфолин, пиранил, тетрагидропиранил, или дигидропиранил.

В любом из вариантов описанных выше формул (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If), R^4 независимо от остальных R^4 представляет собой галоген, циано-группу, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 -циклоалкил, амино-группу, C_1 - C_4 -алкиламино-группу, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино-группу или фенил, необязательно замещенный 1 или 2 раза галогеном или C_1 - C_4 -алкилом.

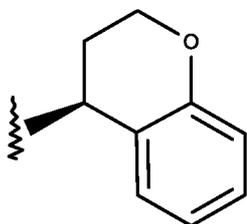
В других вариантах осуществления, настоящее изобретение включает соединения

формулы (I), где группа:

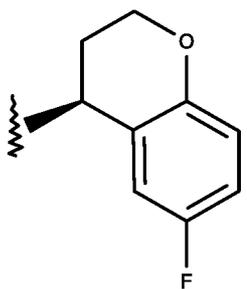
В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения формулы (I), показанные ниже в таблице 3, где L, R¹, R² и R³ имеют указанные в этой таблице значения, X представляет собой O, R' представляет собой атом водорода, и где группа



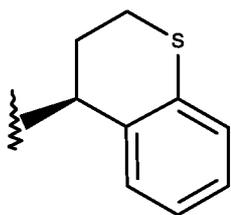
представляет собой одну из следующих кольцевых систем:



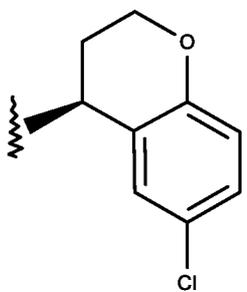
Кольцевая система A;



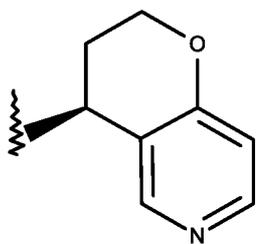
Кольцевая система B;



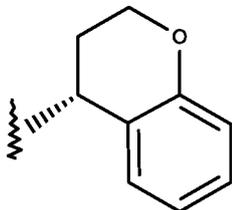
Кольцевая система C;



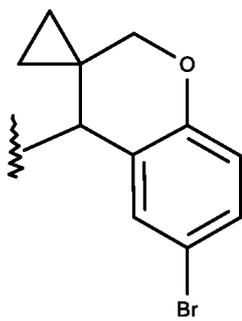
Кольцевая система D;



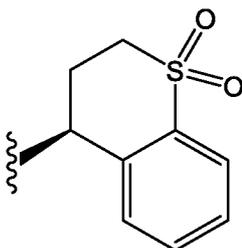
Кольцевая система E;



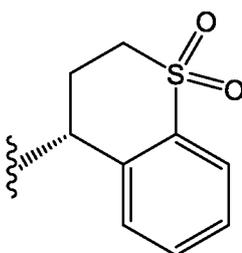
Кольцевая система F;



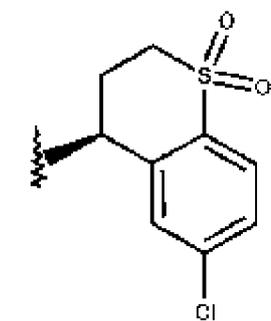
Кольцевая система G;



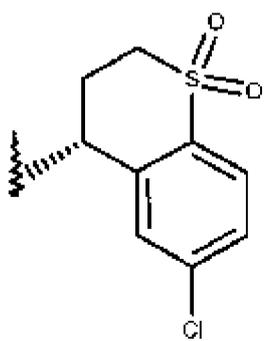
Кольцевая система H;



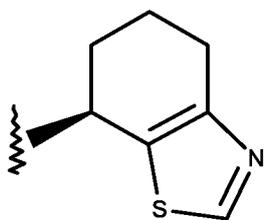
Кольцевая система I;



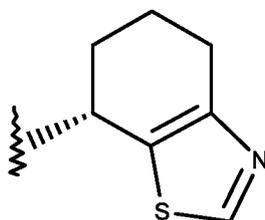
Кольцевая система J;



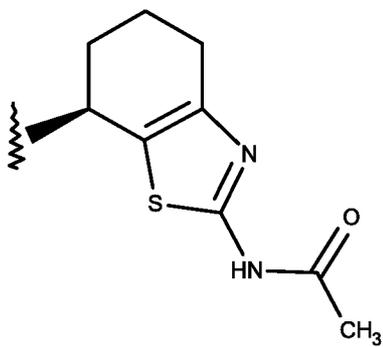
Кольцевая система К;



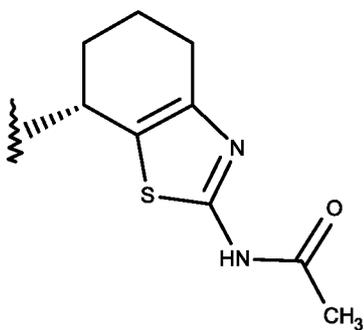
Кольцевая система L;



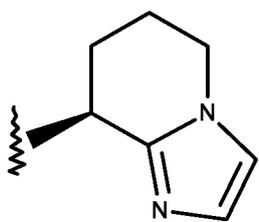
Кольцевая система M;



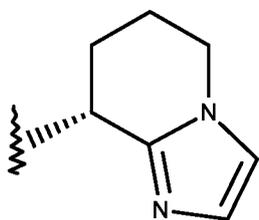
Кольцевая система N;



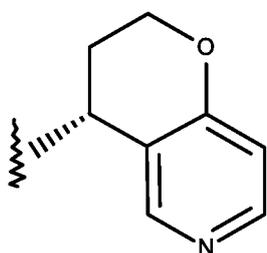
Кольцевая система O;



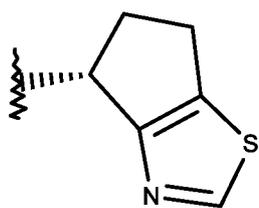
Кольцевая система P;



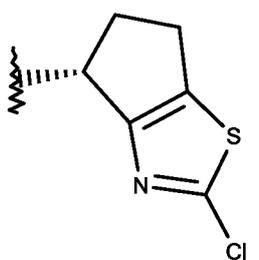
Кольцевая система Q;



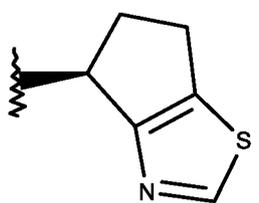
Кольцевая система R;



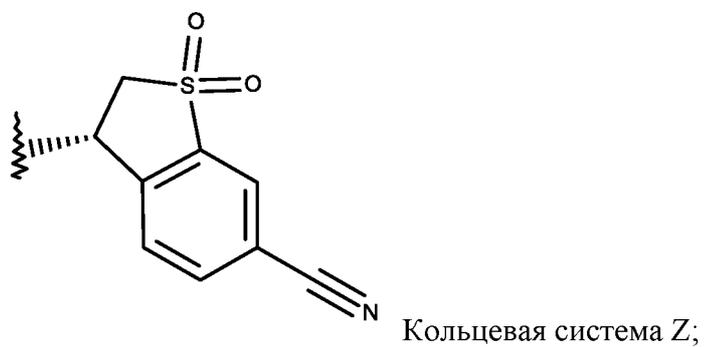
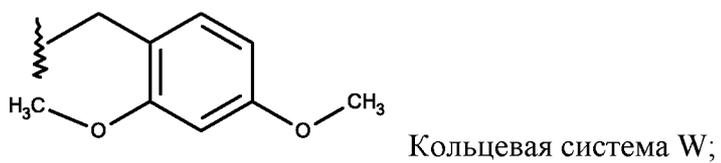
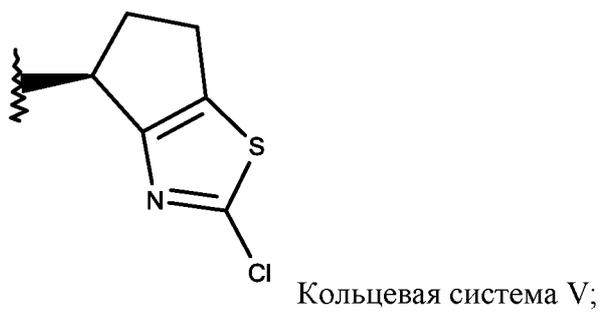
Кольцевая система S;

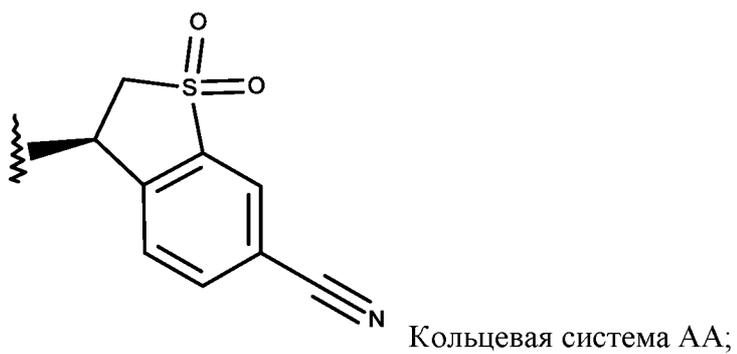


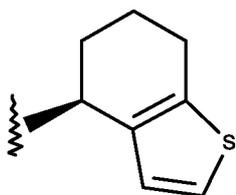
Кольцевая система T;



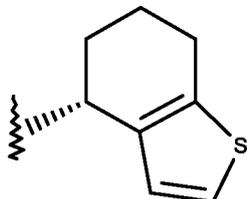
Кольцевая система U;



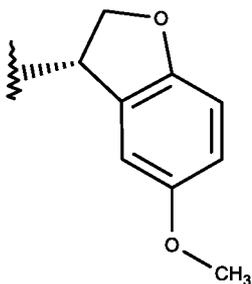




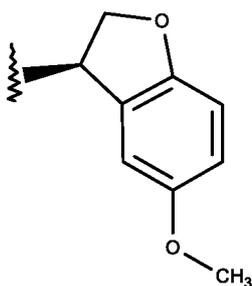
Кольцевая система АН;



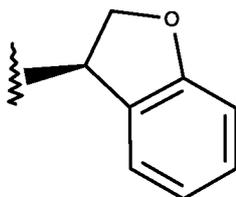
Кольцевая система АJ;



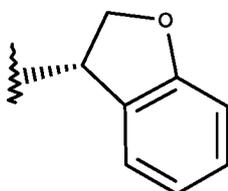
Кольцевая система АК;



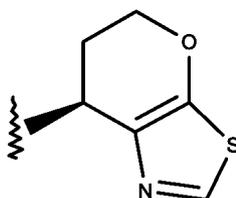
Кольцевая система АL;



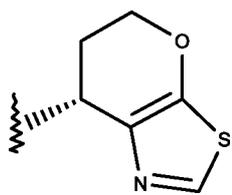
Кольцевая система АМ;



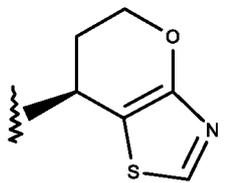
Кольцевая система АN;



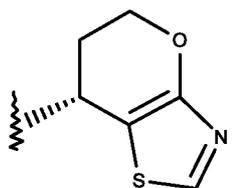
Кольцевая система АО;



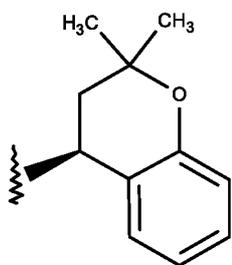
Кольцевая система AP;



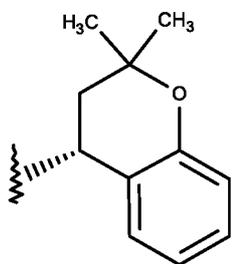
Кольцевая система AQ;



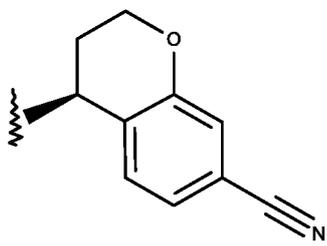
Кольцевая система AR;



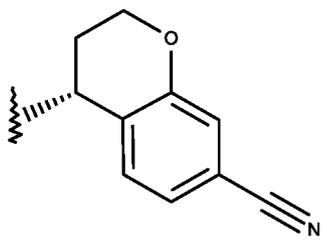
Кольцевая система AS;



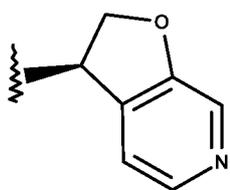
Кольцевая система AT;



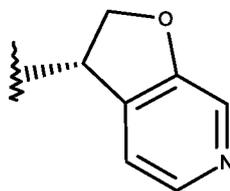
Кольцевая система AU;



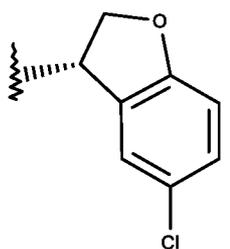
Кольцевая система AV;



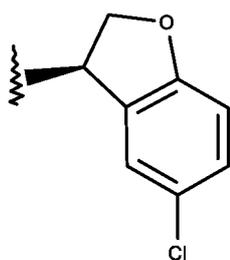
Кольцевая система AW;



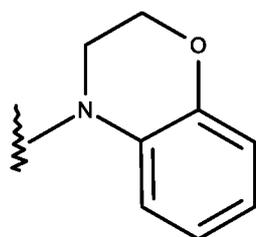
Кольцевая система AX;



Кольцевая система AY;



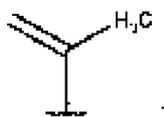
Кольцевая система AZ;



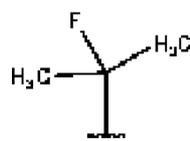
Кольцевая система AAA;

В таблице 3, «Me» представляет собой метил, «3,5-ди-F-Ph» представляет собой 3,5-дифторфенильную группу; «3,5-ди-Cl-Ph» представляет собой 3,5-дихлорфенил; «2,3,5-три-F-Ph» представляет собой 2,3,5-трифторфенил; «3-F-Ph» представляет собой 3-фторфенил; «2,6-ди-F-Ph» представляет собой 2,6-дифторфенил; «2,6-ди-Cl-Ph» представляет собой 2,6-дихлорфенил; «2,4-ди-F-Ph» представляет собой 2,4-дифторфенил; «4-F-Ph» представляет собой 4-фторфенил; «3-Cl-4-F-Ph» представляет собой 3-хлор-4-фторфенил; «3-Cl-Ph» представляет собой 3-хлорфенил; «2,3-ди-F-Ph» представляет собой 2,3-дифторфенил; и т.п.;

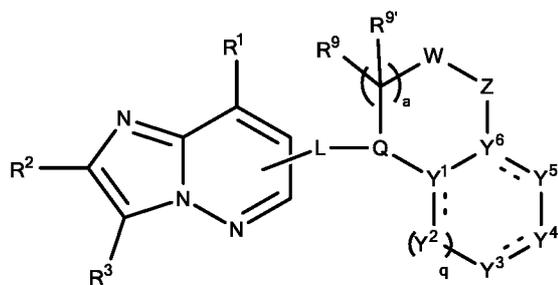
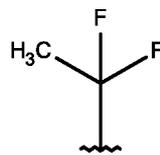
проп-1-ен-2-ил представляет собой группу



2-Ф-проп-2-ил представляет собой группу



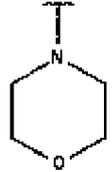
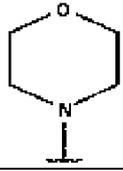
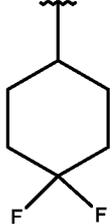
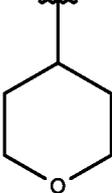
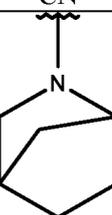
1,1-дифторэтил представляет собой группу

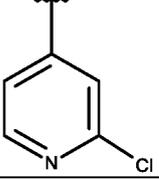
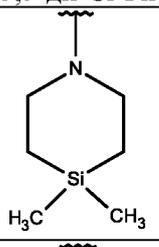
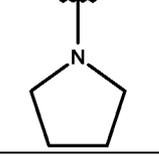


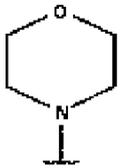
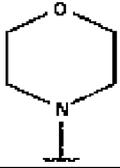
... Формула (I)

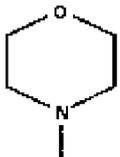
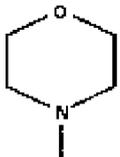
Таблица 3

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
271	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	596 [M+H] ⁺
326	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	502 [M+H] ⁺
327	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	500 [M+H] ⁺
326-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	502 [M+H] ⁺
324	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	435 [M+H] ⁺

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
325	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	437 [M+H] ⁺
323	L1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	A	408 [M+H] ⁺
175	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
A407	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-ди-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
A406	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-ди-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
A413	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4-ди-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
A408	L1		Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	538 [M+H] ⁺
A412	L1	<i>i</i> -Pr	Me	4-F-Ph	A	445 [M+H] ⁺
A410	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-4-F-Ph	A	479 [M+H] ⁺
A411	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	C	511 [M+H] ⁺
A409	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	496 [M+H] ⁺
A414	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	D	529 [M+H] ⁺
306	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	510 [M+H] ⁺
297	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B	528 [M+H] ⁺
365	L1	<i>i</i> -Pr	Me	циклопропил	A	391 [M+H] ⁺
371	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	470 [M+H] ⁺
370	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	436 [M+H] ⁺
366	L1	<i>i</i> -Pr	Me	CN	A	376 [M+H] ⁺
369	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	447 [M+H] ⁺
308	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B	512 [M+H] ⁺
364	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	E	470 [M+H] ⁺
352	L1	<i>i</i> -Pr	H	3,5-ди-Cl-Ph	A	481 [M+H] ⁺
320-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	F	463 [M+H] ⁺
345	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-три-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
344	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-три-F-Ph	B	499 [M+H] ⁺
294	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B	514 [M+H] ⁺
320	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
277	L1	2-Ф-проп-2-ил	Me	3,5-ди-Ф-Ph	A	481 [M+H] ⁺
323-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	A	407 [M+H] ⁺
298-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	B	548 [M+H] ⁺
299-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	A	530 [M+H] ⁺
299	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	B	582 [M+H] ⁺
298	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	564 [M+H] ⁺
304-0	L1	<i>i</i> -Pr	3,5-ди-Cl-Ph	Cl	B	535 [M+H] ⁺
321	L1	<i>i</i> -Pr	4-Ф-Ph	3,5-ди-Ф-Ph	A	544 [M+H] ⁺
322	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	463 [M+H] ⁺
304	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	B	535 [M+H] ⁺
307	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-Ф-Ph	B	478 [M+H] ⁺
296	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	B	568 [M+H] ⁺
295	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	550 [M+H] ⁺
293	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-ди-Cl-Ph	B	514 [M+H] ⁺
276	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-Ф-Ph	A	517 [M+H] ⁺
274	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-ди-Cl-Ph	A	496 [M+H] ⁺
273	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Ф-Ph	A	446 [M+H] ⁺
272	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-5-Ф-Ph	A	480 [M+H] ⁺
275	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Ф-Ph	B	481 [M+H] ⁺
279	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-Ф-Ph	A	461 [M+H] ⁺
174	L1	H	H	2,6-ди-Ф-Ph	A	407 [M+H] ⁺
A400	L1	1,1-дифторэтил	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	517 [M+H] ⁺
A401	L1	CF ₃	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	521 [M+H] ⁺
373	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	479 [M+H] ⁺
372-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	421 [M+H] ⁺
A402	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	G	599 [M+H] ⁺
A403	L1	<i>i</i> -Pr	- CH ₂ O H	3,5-ди-Cl-Ph	A	511 [M+H] ⁺
A404	L1	<i>i</i> -Pr	- CF ₂ C F ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	599 [M+H] ⁺
394	L1	-OCH ₃	H	3,5-ди-Cl-Ph	A	470 [M+H] ⁺
398	L1	-OCH ₂ CH ₃	H	3,5-ди-Cl-Ph	A	484 [M+H] ⁺
A405	L1	-CHF ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	503 [M+H] ⁺

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
573	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3,5-три-F-Ph	A	515 [M+H] ⁺
559	L1	<i>i</i> -Pr	-CN	3,5-ди-Cl-Ph	A	504 [M+H] ⁺
614	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AAA	510 [M+H] ⁺
451	L1	-N(CH ₃) ₂	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	550 [M+H] ⁺
572	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,5-ди-Cl-4-F-Ph	A	547 [M+H] ⁺
528	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,5-ди-Cl-4-F-Ph	A	513 [M+H] ⁺
571	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,4,5-три-F-Ph	A	515 [M+H] ⁺
574	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A	547 [M+H] ⁺
A415	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	H	543 [M+H] ⁺
A416	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	I	543 [M+H] ⁺
A417	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	J	578 [M+H] ⁺
A418	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	K	578 [M+H] ⁺
A419	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	L	500 [M+H] ⁺
A420	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	M	500 [M+H] ⁺
560	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-ди-Cl-Ph	A	530 [M+H] ⁺
305	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-ди-Cl-Ph	B	548 [M+H] ⁺
A421	L1		Me	2,6-ди-Cl-4-F	A	556 [M+H] ⁺
A422	L1		Me	2,3,5-три-F-Ph	A	524 [M+H] ⁺
420	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	A	572 [M+H+CH ₃ CN] ⁺
A423	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	N	557 [M+H] ⁺
A424	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	O	557 [M+H] ⁺
523	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,6-ди-Cl-4-F-Ph	A	527 [M+H] ⁺
A425	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	P	483 [M+H] ⁺
A426	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Q	483 [M+H] ⁺
526	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A	527 [M+H] ⁺
527	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4,6-три-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
524	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,4,6-три-F-Ph	A	495 [M+H] ⁺
525	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3,5-три-F-Ph	A	495 [M+H] ⁺
414-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	R	496 [M+H] ⁺
514	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	E	496 [M+H] ⁺
A427	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	S	487 [M+H] ⁺
A428	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	T	522 [M+H] ⁺
A429	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	U	487 [M+H] ⁺
A430	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	V	522 [M+H] ⁺
418	L1	<i>t</i> -Bu	H	3,5-ди-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
513	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
513-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	F	496 [M+H] ⁺

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
511	L1		H	3,5-ди-Cl-Ph	A	524 [M+H] ⁺
512	L1	-N(CH ₃) ₂	H	3,5-ди-Cl-Ph	A	482 [M+H] ⁺
A431	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	W	513 [M+H] ⁺
450	L1		CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	592 [M+H] ⁺
A432	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	X	520 [M+H] ⁺
A473	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Y	520 [M+H] ⁺
A433	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Z	554 [M+H] ⁺
A434	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AA	554 [M+H] ⁺
A435	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AB	499 [M+H] ⁺
A436	L1	L1	<i>i</i> -Pr	Me	N/A (H)	363 [M+H] ⁺
A437	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AC	499 [M+H] ⁺
A438	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AD	482 [M+H] ⁺
A439	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AF	494 [M+H] ⁺
A440	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AG	494 [M+H] ⁺
A441	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AH	499 [M+H] ⁺
A442	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AE	482 [M+H] ⁺
A443	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AJ	499 [M+H] ⁺
A445	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AK	511 [M+H] ⁺
A446	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AL	511 [M+H] ⁺
A447	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AM	482 [M+H] ⁺
A448	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AO	502 [M+H] ⁺
A449	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AQ	502 [M+H] ⁺
A450	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AR	502 [M+H] ⁺
A451	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AP	502 [M+H] ⁺
A452	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AS	523 [M+H] ⁺
A472	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AT	523 [M+H] ⁺
A453	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AN	482 [M+H] ⁺
A454	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AU	520 [M+H] ⁺
419	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	A	558 [M+CH ₃ CN] ⁺
397-0	L1	OCH ₂ CH=CH ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
A455	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AW	482 [M+H] ⁺
A456	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AX	482 [M+H] ⁺
A457	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AY	515 [M+H] ⁺
A458	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AZ	515 [M+H] ⁺
395	L1	-OCHF ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	568 [M+CH ₃ CN+N a] ⁺
A459	L1		Me	3,5-ди-Cl-Ph	A	570 [M+H] ⁺
A464	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,6-ди-Cl-4-F-Ph	A	514 [M+H] ⁺

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольц. система	ESI-MS
A462	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,4,6-три-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
A463	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A	514 [M+H] ⁺
A460	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-три-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
A461	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-три-Cl-Ph	A	531 [M+H] ⁺
558	L1	<i>i</i> -Pr	- C(O) CH ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A	523 [M+H] ⁺

Во избежание сомнений было получено каждое из соединений, представленных в таблице 3.

Стереоизомеры и полиморфные формы

Специалистам в данной области понятно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм Соединения, имеющие один или более хиральных центров, включая таковой на атоме серы, могут присутствовать в виде единственных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Например, хорошо известно, что сульфоксидные соединения могут быть оптически активными и могут существовать в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут включать один или больше хиральных центров, которые приводят к существованию теоретического числа оптически активных изомеров. В нашем случае, соединения формулы (I) содержат по меньшей мере один хиральный центр, представляющий собой атом углерода, несущий переменную R⁸, когда Q представляет собой C-R⁸. Там, где соединения по настоящему изобретению включают *n* хиральных центров, соединения могут иметь до 2^{*n*} оптических изомеров. Таким образом, соединения по настоящему изобретению включают по меньшей мере 2 энантиомера, которые охватываются настоящим изобретением. Настоящее изобретение охватывает частные энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по настоящему изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Оптически активные формы могут быть получены, например, путем разделения рацемических форм методами селективной кристаллизации, синтеза из оптически активных предшественников, хирального синтеза, хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы или с помощью ферментативного разделения.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в различных твердых формах, таких как различные кристаллические формы, или в форме аморфного твердого вещества. Настоящее изобретение охватывает различные кристаллические

формы, а также аморфные формы соединений по настоящему изобретению.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Гидраты и сольваты соединений, имеющих формулу (I), также являются объектом изобретения.

Соли

Помимо нейтральных соединений, соли данных соединений также обладают активностью против эндопаразитов. Термин «ветеринарно приемлемая соль» используется в настоящем документе для описания любых солей соединений, которые приемлемы для введения в ветеринарии, и которые при введении обеспечивают доставку активного соединения.

В случаях, когда соединения являются в достаточной степени основными или кислыми для образования устойчивых нетоксичных солей с кислотами или основаниями, соединения могут находиться в форме ветеринарно приемлемой соли или соли, приемлемой для сельского хозяйства. Приемлемые для ветеринарии соли включают соли, полученные из приемлемых для ветеринарии или для сельского хозяйства неорганических или органических оснований и кислот. Подходящие соли включают соли щелочных металлов, таких как литий, натрий или калий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и барий. Также могут применяться соли переходных металлов, включая (но не ограничиваясь только ими) магний, медь, цинк и железо. Кроме того, соли, содержащие катионы аммония (NH_4^+), а также замещенные катионы аммония, в которых один или более атомов водорода замещены на алкильные или арильные группы, также входят в объем настоящего изобретения.

Особенно хорошо подходят соли, полученные из неорганических кислот, включая (но не ограничиваясь только ими) гидрогалогенидные кислоты (HCl , HBr , HF , HI), серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, и т.п. Подходящие неорганические соли также включают (но не ограничиваются только ими) бикарбонатные и карбонатные соли. В некоторых вариантах осуществления, примеры приемлемых для ветеринарии и для сельского хозяйства солей представляют собой соли с органическими кислотами, образуемые с органическими кислотами, включая (но не ограничиваясь только ими) малеат, дималеат, фумарат, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат. Разумеется, можно применять другие приемлемые органические кислоты.

Соли описанных соединений со щелочными металлами (например, натрий, калий или литий) или с щелочноземельными металлами (например, кальций) также можно

получать введением в реакцию достаточно кислого остатка соединений с гидроксидом щелочного или щелочноземельного металла.

Приемлемые для ветеринарии соли можно получать по обычным методикам, хорошо известным в данной области техники, например, введением в реакцию достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей достаточно кислой функциональной группой, содержащейся в соединении, или введением подходящей кислоты в реакцию с достаточно основной функциональной группой соединения по настоящему изобретению.

Способы получения соединений:

Соединения формулы (I) или их фармацевтически или ветеринарно приемлемые соли можно получить согласно приведенным ниже Схемам 1 и 2, и по описанным в примерах методикам:

Схема 1

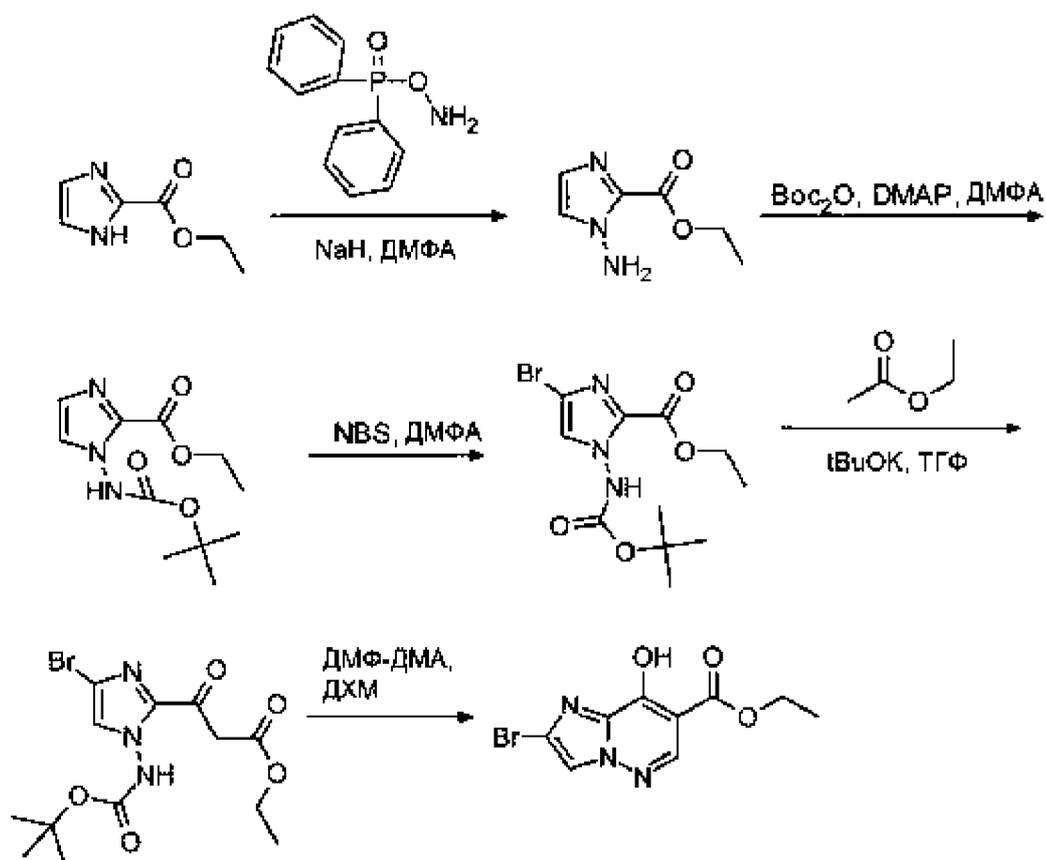
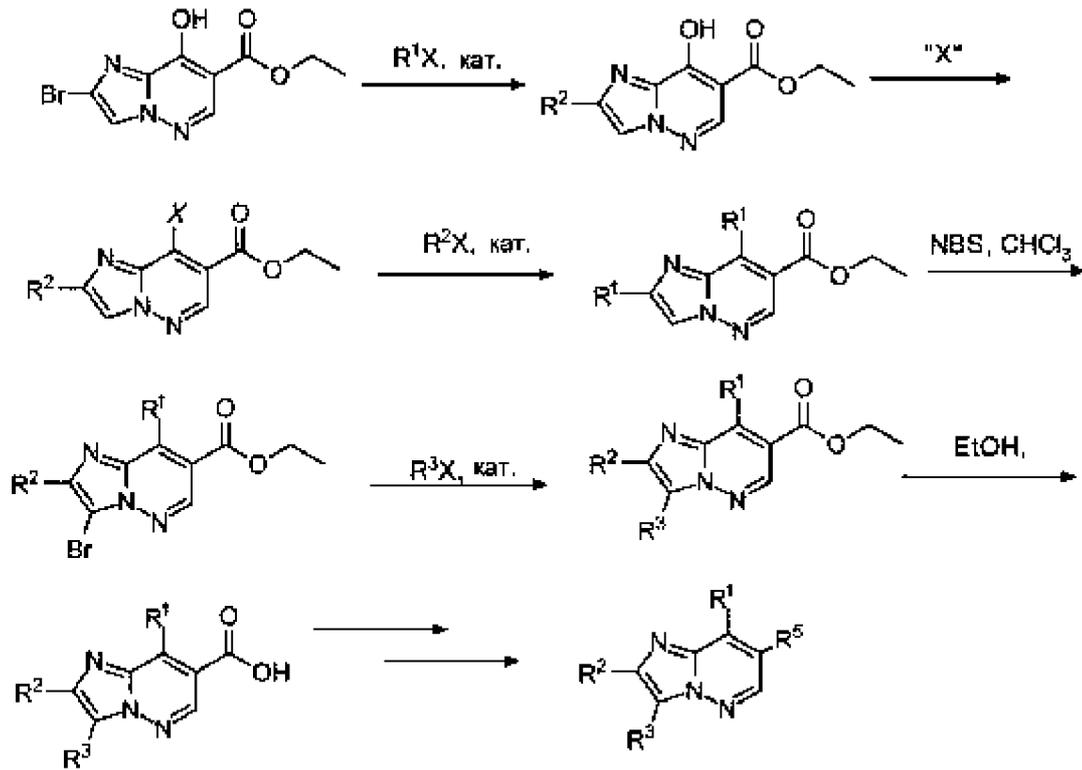


Схема 2



В Схеме 2 переменные R^1 , R^2 и R^3 представляют собой группы, определение которым дано выше для формулы (I), и их можно ввести по реакциям металл-катализируемого кросс-сочетания. Их примеры включают реакцию Хека, реакцию Негиши, реакцию сочетания по Стилле, реакцию Сузуки и другие, хорошо известные в данной области. Переменная R^5 представляет собой линкер L, связанный с одним из бициклических колец, показанных в формуле (I), по этому положению бициклического ядра. Квалифицированный специалист в этой области способен адаптировать данные схемы для синтеза конкретных соединений по настоящему изобретению. Исходные вещества легко доступны или могут быть получены по известным методикам.

Ветеринарные композиции:

Соединение по настоящему изобретению и композиции, содержащие указанное соединение, можно применять для предотвращения и/или лечения паразитных заражений или инфекций у животных. Композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество соединения или его ветеринарно приемлемой соли, в комбинации с ветеринарно приемлемым носителем или разбавителем и, необязательно, неактивным вспомогательным соединением. Композиции могут иметь вид различных твердых или жидких готовых форм, которые подходят для различных способов применения или введения животным. Например, ветеринарные композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут иметь вид композиций, подходящих для перорального введения, введения в виде инъекций, включая подкожное и парентеральное

введение, и наружное применение (например, точечное нанесение или препарат для обливания), кожное или подкожное введение. Композиции предназначены для введения животному, включая (но не ограничиваясь только ими) млекопитающих, птиц и рыб. Примеры млекопитающих включают (но не ограничиваются только ими) человека, крупный рогатый скот, овец, коз, лам, альпаков, свиней, лошадей, ослов, собак, кошек и других сельскохозяйственных или домашних млекопитающих. Примеры птиц включают индеек, цыплят, страусов и других сельскохозяйственных или домашних птиц. В особенности полезно применение соединения по настоящему изобретению для защиты животных-компаньонов, таких как собаки и кошки, от эндопаразитов.

Как описано выше, композиции по настоящему изобретению могут иметь подходящую для перорального применения форму (см., например, Патент США № 4,564,631, включенный в настоящий документ посредством ссылки), пищевых добавок, пастилок, ромбовидных пастилок, жевательных таблеток, таблеток, твердых или мягких капсул, болусов, эмульсий, водных или масляных суспензий, водных или масляных растворов, композиций для вливания в ротовую полость, диспергируемых порошков или гранул, готовых смесей, сиропов или эликсиров, кишечнорастворимых композиций или паст. Предназначенные для перорального применения композиции можно получать согласно любому известному в данной области техники способу получения фармацевтических композиций, и данные композиции могут содержать один или более подсластителей, горечей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для получения превосходных в фармацевтическом смысле и внешне привлекательных препаратов.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для производства таблеток. Такими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, связующие средства и смазывающие вещества. Таблетки могут быть без покрытия или с нанесенным известными методами покрытием для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает продолжительное действие в течение большего промежутка времени. На таблетки также можно наносить покрытие по методике, описанной в патентах США № 4,256,108; 4,166,452; и 4,265,874 (включенных в настоящий текст посредством ссылки), для получения осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением.

Композиции для перорального применения включают твердые желатиновые капсулы. Капсулы также могут представлять собой мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с водой или со смешивающимся с водой растворителем, или с масляной средой.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению можно вводить в виде мягких таблетированных композиций или мягких жевательных композиций, таких как описанные в US 2013/0203692 A1, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7,955,632, все включены в настоящий текст посредством ссылки. Ветеринарные композиции могут иметь вид мягких жевательных композиций («мягкая жвачка»), которые привлекательны и приемлемы для млекопитающих. Помимо действующего вещества (веществ), мягкие жвачки по настоящему изобретению могут включать один или больше из следующих компонентов, известных в области создания таких дозированных форм: растворитель или смесь растворителей, один или больше наполнителей, один или больше связующих, одно или больше поверхностно-активных веществ, один или больше увлажнителей, одно или больше смазывающих веществ, один или больше разрыхлителей, один или больше красителей, один или больше противомикробных агентов, один или больше антиоксидантов, один или больше модификаторов pH, и один или больше ароматизаторов.

Композиции по настоящему изобретению могут также содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Эти соединения также хорошо известны в области приготовления составов. Антиоксиданты могут быть добавлены к композициям изобретения для ингибирования деградации активных агентов.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать один или несколько смазывающих веществ/вспомогательных веществ. В некоторых случаях смазывающее вещество может также выполнять роль растворителя, и, соответственно, некоторые компоненты оригинальных композиций могут выполнять двойные функции.

Многие вкусоароматические агенты могут быть использованы в композициях изобретения для улучшения вкусовых качеств пероральных ветеринарных композициях. Предпочтительными вкусоароматическими агентами являются те, которые не получают из животных источников. В различных воплощениях могут быть использованы вкусовые ароматические компоненты, полученные из фруктов, мяса (включая, без ограничения перечисленным, свинину, говядину, курятину, рыбу, домашнюю птицу и т.п.), овощей, сыра, бекона, сыра-бекон и/или искусственных вкусовых ароматизирующих веществ. Вкусовой ароматический компонент, как правило, выбирают на основании рассмотрения организма, который будет проглатывать мягкую жвачку. Например, лошадь может предпочитать яблочный вкусовой ароматизирующий компонент, а собака может предпочитать мясной вкусовой ароматизирующий компонент. Хотя вкусовые компоненты, полученные из неживотных источников являются предпочтительными, в некоторых

воплощениях могут быть использованы натуральные вкусоароматические добавки, содержащие экстракты говядины или печени и т.п., такие как добавка со вкусом тушеного мяса, искусственная порошкообразная добавка со вкусом говядины, добавка со вкусом жареной говядины, и добавка со вкусом говяжьей солонины в числе прочих.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, активную композицию можно вводить в виде жидких композиций, и можно применять либо наружно, либо перорально. Жидкие препараты – это жидкость-содержащие композиции по настоящему изобретению, их вводят в рот или горло животным, или выливают на кожу или покровы животного.

Композиции по настоящему изобретению могут также иметь форму эмульсий масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут также содержать подсластители, горечи, ароматизаторы и/или консерванты.

В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению может быть в форме микроэмульсии. Микроэмульсии хорошо подходят в качестве жидкого носителя. Микроэмульсии представляют собой четырехкомпонентные системы, содержащие водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и ко-сурфактант. Они представляют собой прозрачные и изотропные жидкости.

Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в масляной фазе, или наоборот – микрокапель масляной фазы в водной фазе.

Масляные суспензии можно приготовить суспендированием активного ингредиента в растительном масле. Масляные суспензии могут содержать загуститель. Можно добавлять подсластители, горечи и ароматизаторы, чтобы приготовить приятный на вкус препарат для перорального введения. Описанные композиции можно законсервировать добавлением антиоксиданта или других известных консервантов.

Водные суспензии могут содержать действующее вещество в смеси с наполнителями, подходящими для приготовления водных суспензий. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей и/или горечей.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим средством, суспендирующим средством и одним или более консервантами. Могут также присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, горечи, ароматизаторы и красители.

В состав сиропов и эликсиров могут входить подсластители. Такие композиции могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, подсластитель(-

ли) и/или краситель(-ли).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиция может иметь вид пасты. Примеры вариантов пастообразной готовой формы включают (но не ограничены только ими) описанные в Патенты США № 6,787,342 и 7,001,889, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Помимо соединений по настоящему изобретению, паста может также содержать высокодисперсный диоксид кремния; модификатор вязкости; носитель; опционально, адсорбент; и, опционально, краситель, стабилизирующее средство, поверхностно-активное вещество или консервант.

В некоторых вариантах осуществления, композиции могут иметь форму стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Такую суспензию можно получать согласно известным в данной области методикам с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе.

Кроме того, можно применять стерильные жирные масла в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Композиции для наружного, кожного и подкожного применения могут включать, в качестве неограничивающих примеров, эмульсии, кремы, мази, гели, пасты, порошки, шампуни, препараты для обливания, готовые к применению композиции, растворы и суспензии для точечного нанесения, растворы для погружения и спреи. Наружное нанесение инновационного соединения или композиции, содержащей по меньшей мере одно инновационное соединение среди других действующих веществ, в форме композиции для точечного нанесения, опрыскивания или обливания, позволяет добиться абсорбции инновационных композиций через кожу и достижения системной концентрации, распределения через сальные железы или по поверхности кожи, обеспечивая достижения желательной концентрации по всей площади покровов. Композиции для точечного нанесения обычно наносят на локализованный участок, составляющий область, отличную от всего животного в целом. В одном варианте осуществления, локализованный участок может представлять собой область между лопатками. В другом варианте осуществления, композицию для наружного применения можно применять в виде полосы на поверхности животного, например, полосы от головы до хвоста животного.

Композиции для обливания описаны в Патенте США 6,010,710, который также включен в настоящий текст посредством ссылки. Композиции для обливания

преимущественно могут быть масляными и обычно содержат разбавитель или носитель, а также растворитель (например, органический растворитель) для действующего вещества, если он нерастворим в разбавителе. В других вариантах осуществления, композиции для обливания могут содержать смешивающиеся с водой органические растворители.

Растворитель применяют пропорционально концентрации действующего вещества и его растворимости в данном растворителе. Следует применять наименьший возможный объем. Носитель составляет оставшееся до 100% количество.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в композицию для наружного применения можно добавлять умягчитель и/или растекатель и/или пленкообразующее средство.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции могут быть готовым к применению раствором, как описано, например, в U.S. Patent No. 6,395,765, который включен в настоящий текст посредством ссылки. Помимо соединений по настоящему изобретению, готовый к применению раствор может содержать ингибитор кристаллизации, органический растворитель или органический соразтворитель. В некоторых вариантах осуществления, вместе с органическим растворителем в состав может входить вода.

Композиция может также содержать антиоксидант, предназначенный для ингибирования окисления на воздухе, и этот антиоксидант может присутствовать в количестве от примерно 0.005 до примерно 1% (вес/об), от примерно 0.01 до примерно 0.1%, или от примерно 0.01 до примерно 0.05%.

Вспомогательные вещества для составления композиций хорошо известны практикующим специалистам в данной области и могут быть приобретены у коммерческих поставщиков или получены по известным методикам. Описанные композиции в целом готовят простым смешиванием описанных выше компонентов; преимущественно, отправной точкой служит смешивание действующего вещества с основным растворителем, с последующим добавлением других ингредиентов или вспомогательных веществ.

Объем применяемой композиции зависит от типа животного размера животного, а также от силы композиции и активности действующих веществ. В одном варианте осуществления, для млекопитающего можно применять количество от примерно 0.1 до примерно 20 мл композиции. В другом варианте осуществления, объем может составлять от примерно 0.1 до примерно 10 мл, от примерно 0.1 до примерно 5 мл, от примерно 0.5 мл до примерно 10 мл, или от примерно 0.3 до примерно 3 мл.

Композиции для точечного нанесения можно приготовить растворением активных

ингредиентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе. Альтернативно, композицию для точечного нанесения можно приготовить инкапсулированием активного ингредиента, чтобы остаток терапевтического средства оставался на покровах животного. Состав таких композиций может варьироваться в отношении содержания терапевтического средства в комбинации, в зависимости от вида животного, подвергающегося лечению, степени и типа инфекции, и веса животного.

Дозированные формы в типичном случае содержат от примерно 0.1 мг до примерно 5г действующего вещества. В других вариантах осуществления, дозированная форма может содержать от примерно 0.5 мг до примерно 5 г действующего вещества. В одном варианте дозированной формы, дозировка может составлять от примерно 1 мг до примерно 500 мг действующего вещества, в типичном случае примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг или примерно 1000 мг.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0.05 до примерно 50% вес/вес. В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) может присутствовать в концентрации от примерно 0.1 до примерно 30% (вес/вес). В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) может присутствовать в концентрации от примерно 0.5 до примерно 30% (вес/вес), от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) или от примерно 0.05 до примерно 10% (вес/вес). В других вариантах осуществления, соединение формулы (I) может присутствовать в концентрации от примерно 10 до примерно 50% (вес/вес), от примерно 10 до примерно 30% (вес/вес), от примерно 10 до примерно 20% (вес/вес). В другом варианте осуществления, соединение формулы (I) может присутствовать в концентрации от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) или от примерно 5 до примерно 15% (вес/вес). В другом варианте осуществления, активный ингредиент может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0.1 до примерно 2% вес/вес. В другом варианте осуществления, активный ингредиент может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0.25 до примерно 1.5% вес/вес. В другом варианте осуществления, активный ингредиент может присутствовать в композиции в концентрации примерно 1% вес/вес.

Способы лечения

Как описано выше, соединение формулы (I) эффективно против эндопаразитов и могут применяться для лечения и/или предотвращения паразитных инфекций у животных. В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения и/или предотвращения эндопаразитной инфекции в организме животного или на его покровах

(например, млекопитающего или птицы), включающий введение животному эндопаразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его ветеринарно приемлемых солей, или композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также описано применение соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики паразитных инфекций у животных. В настоящем изобретении также описано соединение формулы (I) для применения в лечении и/или профилактике паразитной инфекции у животных.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) эффективно также против эктопаразитов и может применяться для лечения и/или предотвращения заражения животных эктопаразитами. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения и/или предотвращения заражения животного (например, млекопитающего или птицы) эктопаразитами, включающий введение животному эндопаразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его ветеринарно приемлемых солей, или композиции по настоящему изобретению.

Также в настоящем изобретении описано применение соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики эктопаразитной инфекции у животных. Также в настоящем изобретении описано соединение формулы (I) для применения в лечении и/или профилактике эктопаразитной инфекции у животных.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения и/или предотвращения эндопаразитной инфекции в организме животных или на их покровах или предотвращения заражения животных эктопаразитами, включающий введение млекопитающему композиции, содержащей эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго действующего вещества, или его ветеринарно приемлемой соли.

В настоящем изобретении описано также соединение формулы (I) в комбинации с по меньшей мере одним вторым активным агентом для применения в лечении и/или профилактике эндопаразитной инфекции или эктопаразитной инфекции. Кроме того, в настоящем изобретении описано также применение соединения формулы (I) в комбинации с по меньшей мере одним вторым активным агентом в получении лекарственного средства для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики эндопаразитной инфекции или эктопаразитной инфекции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ для лечения и/или предотвращения заражения паразитами в очаге, который включает введение или нанесение на очаг паразитицидно эффективного количества соединения,

имеющего формулу (I), или его ветеринарно приемлемой соли. В применении к охране здоровья животных, под «очагом» понимается место обитания, размножения, площадь, материал или окружение, в котором паразит растет или может расти, исключая организм животного или его покровы.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны способы и применения соединения по настоящему изобретению для борьбы с вредителями растений или круп, или для защиты дерево-содержащих конструкций.

В некоторых вариантах осуществления, животные, которые могут подвергаться обработке, представляют собой млекопитающих, которые включают (но не ограничиваются только ими) людей, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, бизонов, оленей, коз, лошадей, лам, верблюдов, свиней, овец и яков. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, обрабатываемыми животными являются люди, кошки или собаки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения формулы (I) обладают повышенной эффективностью против эндопаразитов, и в частности против эндопаразитов, резистентных к действующим веществам из класса макроциклических лактонов. В одном варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению эффективны для борьбы с *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* и *Trichostrongylus colubriformis* у млекопитающих или птиц.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения или профилактики паразитной инфекции или заражения паразитами у животного, включающий введение эффективного количества противогельминтного соединения по настоящему изобретению в комбинации с эффективным количеством активаторов ГАМК-рецепторов беспозвоночных, включая авермектин или милбемицин, млекопитающему, нуждающемуся в этом.

Авермектины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин и селамектин. Милбемицины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) милбемиктин, милбемицин D, моксидектин и немадктин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов.

В одном варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения эндопаразитной инфекции следующих паразитов: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*,

Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cylicocyclus, Cylicodontophorus, Cylicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Truodontophorus, Uncinaria, Wuchereria, и их комбинаций.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению применяют для лечения и/или предотвращения инфекции *Dirofilaria immitis*. Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению высокоэффективны против микрофилярий и L4 личинок *D. immitis*. Так, соединения по настоящему изобретению можно применять для защиты животных от развития заболевания сердечными гельминтами посредством истребления незрелых стадий *D. immitis* до того, как они разовьются в зрелых червей. В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению и композиции, содержащие данные соединения, можно применять для предотвращения развития заболевания сердечными гельминтами посредством истребления незрелых стадий *D. immitis*, устойчивых к макроциклическим лактонам. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению применяют для лечения и/или предотвращения инфекции *Dirofilaria repens* или *Dirofilaria hongkongensis*.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, паразит представляет собой *Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus* и их комбинации.

В другом варианте лечения против эндопаразитов и эктопаразитов, при комбинировании с эктопаразитоцидными веществами, эктопаразит представляет собой одно или больше насекомое или паукообразное, включая представителей родов *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes* и *Felicola*.

В другом варианте лечения против эндопаразитов и эктопаразитов, при комбинировании с эктопаразитоцидными веществами, эктопаразит представляет собой одно или больше насекомое или паукообразное, включая представителей родов *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes* и *Felicola*.

В другом воплощении лечения эктопаразитов, эктопаразит происходит из родов *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Обрабатываемые эктопаразиты включают, без ограничения перечисленным, блох, паразитиформных клещей, акариформных клещей, москитов, мух, вшей, мясных мух и их комбинаций. Конкретные примеры включают, без ограничения перечисленным, блох кошек и собак (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. и т.п.), паразитиформных клещей (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., и т.п.), и акариформных клещей (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. и т.п.), вшей (*Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp., и т.п.), комаров (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., и т.п.) и мух (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp., и т.п.). В другом воплощении лечения эктопаразитов, эктопаразит представляет собой блоху и/или клеща.

Дополнительные примеры эктопаразитов включают, без ограничения перечисленным, род клещей *Boophilus*, особенно видов *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известна как Verne in Brazil) и *Cochliomyia hominivorax* (падальница зелёная); миазы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известна как падальная муха в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке), собственно мухи, а именно те, чьи взрослые формы являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.п.; и акариформные клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Вышеуказанный перечень не является исчерпывающим, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как опасные для животных и людей. Они включают, например, мигрирующие личинки двукрылых.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению пригодны для борьбы с вредителями, выбранными из группы, состоящей из *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* и их комбинации.

Фитопаразитические нематоды включают, например, виды родов *Anguina*, *Aphelenchoides*, *Belonoaimus*, *Bursaphelenchus*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera*, *Heliocotylenchus*, *Heterodera*, *Longidorus*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus*, *Trichodorus*, *Tylenchorhynchus*, *Tylenchulus*, *Tylenchulus semipenetrans* и *Xiphinema*.

Кроме того, с добавлением или без добавления других пестицидных средств в композицию, настоящее изобретение может также применяться для избавления от других вредителей, которые включают (но не ограничиваются только ими) следующих вредителей:

- (1) из отряда Isopoda, например *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* и *Porcellio*

scaber;

(2) из отряда Diplopoda, например *Blaniulus guttulatus*;

(3) из отряда Chilopoda, например *Geophilus carpophagus* и *Scutigera* spp.;

(4) из отряда Symphyla, например *Scutigera immaculata*;

(5) из отряда Thysanura, например *Lepisma saccharina*;

(6) из отряда Collembola, например *Onychiurus armatus*;

(7) из отряда Blattaria, например *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* и *Blattella germanica*;

(8) из отряда Hymenoptera, например, виды родов *Diprion*, *Hoplocampa*, *Lasius*, *Monomorium pharaonis* и *Vespa*;

(9) из отряда Siphonaptera, например *Xenopsylla cheopis* и виды родов *Ceratophyllus*;

(10) из отряда Anoplura (Phthiraptera), например, виды родов *Damalinia*, *Haematopinus*, *Linognathus*, *Pediculus*, *Trichodectes*;

(11) из класса Arachnida, например, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, виды родов *Aculops*, *Aculus*, *Amblyomma*, *Argas*, *Boophilus*, *Brevipalpus*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus*, *Eriophyes*, *Hemitarsonemus*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus*, *Oligonychus*, *Ornithodoros*, *Panonychus*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Rhizoglyphus*, *Sarcoptes*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus*, *Tarsonemus*, *Tetranychus*, *Vasates lycopersici*;

(12) из класса Bivalva, например, виды рода *Dreissena*;

(13) из отряда Coleoptera, например, *Acanthoscelides obtectus*, виды родов *Adoretus*, *Agelastica alni*, *Agriotes*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora*, *Anthonomus*, *Anthrenus*, *Apogonia*, *Atomaria*, *Attagemus*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus*, *Ceuthorrhynchus*, *Cleonus mendicus*, *Conoderus*, *Cosmopolites*, *Costelytra zealandica*, *Curculio*, *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes*, *Diabrotica*, *Epilachna*, *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus*, *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus*, *Lyctus*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha*, *Migdolus*, *Monochamus*, *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes*, *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus*, *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus*, *Sphenophorus*, *Sternechus*, *Symphyletes*, *Tenebrio molitor*, *Tribolium*, *Trogoderma*, *Tychius*, *Xylotrechus*, *Zabrus*;

(14) из отряда Diptera, например, виды родов *Aedes*, *Anopheles*, *Bibio hortulanus*,

Calliphora erythrocephala, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia*, *Cochliomyia*, *Cordylobia anthropophaga*, *Culex*, *Cuterebra*, *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila*, *Fannia*, *Gastrophilus*, *Hylemyia*, *Hyppobosca*, *Hypoderma*, *Liriomyza*, *Lucilia*, *Musca*, *Nezara*, *Oestrus*, *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia*, *Stomoxys*, *Tabanus*, *Tannia*, *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia*;

(15) из класса Gastropoda, например, виды родов *Arion*, *Biomphalaria*, *Bulinus*, *Deroceras*, *Galba*, *Lymnaea*, *Oncomelania*, *Succinea*;

(16) из класса гельминтов, например, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*, виды родов *Ancylostoma*, *Ascaris lubricoides*, *Ascaris*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum*, *Chabertia*, *Clonorchis*, *Cooperia*, *Dicrocoelium*, *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Hymenolepis nana*, *Hyostromylus*, *Loa Loa*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Opisthorchis*, *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia*, *Paragonimus*, *Schistosomen*, *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus*, *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(17) из отряда Heteroptera, например, *Anasa tristis*, виды родов *Antestiopsis*, *Blissus*, *Calocoris*, *Campylomma livida*, *Cavelerius*, *Cimex*, *Creontiades dilutus*, *Dasyms piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus*, *Euschistus*, *Eurygaster*, *Heliopeltis*, *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa*, *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus*, *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara*, *Oebalus*, *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus*, *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius*, *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora*, *Stephanitis nashi*, *Tibraca*, *Triatoma*;

(18) из отряда Homoptera, например, виды родов *Acyrtosipon*, *Aeneolamia*, *Agonoscena*, *Aleurodes*, *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus*, *Amrasca*, *Anuraphis cardui*, *Aonidiella*, *Aphanostigma piri*, *Aphis*, *Arboridia apicalis*, *Aspidiella*, *Aspidiotus*, *Atanus*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus*, *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes*, *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Cocomytilus halli*, *Coccus*, *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus*, *Dialeurodes*, *Diaphorina*, *Diaspis*, *Doralis*, *Drosicha*, *Dysaphis*, *Dysmicoccus*, *Empoasca*, *Eriosoma*, *Erythroneura*, *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya*, *Idiocerus*, *Idioscopus*, *Laodelphax striatellus*, *Lecanium*, *Lepidosaphes*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum*, *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella*, *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*,

Myzus, *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix*, *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia*, *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza*, *Parlatoria*, *Pemphigus*, *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus*, *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera*, *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus*, *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus*, *Psylla*, *Pteromalus*, *Pyrilla*, *Quadraspidiotus*, *Quesada gigas*, *Rastrococcus*, *Rhopalosiphum*, *Saissetia*, *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata*, *Sogatella furcifera*, *Sogatodes*, *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis*, *Toxoptera*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza*, *Typhlocyba*, *Unaspis*, *Viteus vitifolii*;

(19) из отряда Isoptera, например, виды родов *Reticulitermes*, *Odontotermes*;

(20) из отряда Lepidoptera, например, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, виды родов *Agrotis*, *Alabama argillacea*, *Anticarsia*, *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo*, *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus*, *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysoorrhoea*, *Euxoa*, *Feltia*, *Galleria mellonella*, *Helicoverpa*, *Heliothis*, *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma*, *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria*, *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris*, *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia*, *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera*, *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia*;

(21) из отряда Orthoptera, например, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, виды родов *Locusta*, *Melanoplus*, *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;

(22) из отряда Thysanoptera, например, *Baliothrips bififormis*, *Enneothrips flavens*, виды родов *Frankliniella*, *Heliothrips*, *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips*, *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips*;

(23) из класса Protozoa, например, виды рода *Eimeria*.

В каждом аспекте настоящего изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять против одного вредителя или их комбинации.

Смеси с другими действующими веществами

В другом варианте осуществления, композиции, содержащие соединения формулы (I), могут также включать другие ветеринарные терапевтические средства. Ветеринарные фармацевтические агенты, которые можно включать в композиции по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области техники (смотри, например, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или

The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) и включают (но не ограничиваются только ими) акарбоза, ацепромазина малеат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрий, уксусная кислота, ацетогидроксамовая кислота, ацетилцистеин, ацитрецин, ацикловир, албендазол, албутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпразолам, альтреногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновая кислота, аминокпентамида гидросульфат, аминофиллин/теофиллин, амиодарон, амитриптилин, амлодипина безилат, хлорид аммония, молибденат аммония, амоксициллин, клавуланат калия, амфотрецин В дезоксихолат, амфотрецин В на липидной основе, ампициллин, ампролиум, антациды (для перорального применения), антивенин, апоморфион, апрамицина сульфат, аскорбиновая кислота, аспрагиназа, аспирин, атенолол, атипамезол, атракурия безилат, атропина сульфат, аурнофин, ауротиоглюкоза, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназеприл, бетаметазон, бетанехол хлорид, бисакодил, субсалицилат висмута, блеомицин сульфат, болденона ундециленат, бромиды, бромокриптина мезилат, буденозид, бупренорфин, бусирон, бусульфат, буторфанола тартрат, каберголин, кальцитонин лососевых рыб, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин инданил натрий, карбимазол, карбоплатин, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрий, цефиксим, клорсулон. цефоперазон натрий, цефотаксим натрий, цефотетан динатрий, цефокситин натрий, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрий, цефтиофур, цефтиаксон натрий, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, активированный уголь, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазэпоксид, хлордиазэпоксид +/- клидиниум бромид, хлортиазид, хлорфенирамина малеат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (ХГЧ), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, цитратные соли, кларитромицин, клемастина фумарат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клаоназепам, клонидин, клопростенол натрий, клоразепат дикалий, клорсулон, клоксациллин, кодеина фосфат, колхицин, кортикотропин (АКТГ), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, циклогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрий, даназол, дантролен натрий, дапсон, декохинат, дефероксамина мезилат, деракоксиб, деслорелина ацетат, десмопрессина ацетат, дезоксикортикостерона пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, декстран, диазепам, диазоксид (перорально), дихлорфенамид, диклофенак натрий, диклоксациллин, диэтилкарбамазина цитрат, диэтилстилбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигидротахистерол (DHT), дилтиазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, дисопирамида фосфат, добутамин, докузат/DSS, доласетрона мезилат, домперидон,

допамин, дорамектин, доксапрам, доксепин, доксорубицин, доксицилин, едетат кальция динатрия, кальция ЭДТА, эдрофония хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрий, энрофлоксацин, эфедрина сульфат, эпинефрин, эпоетин/эритропоетин, эприномектин, эспипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновая кислота/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, средства для эвтаназии с пентобарбиталом, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа, филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизона ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказона пропионат, флувоксамина малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицина сульфат, глимепирид, глипизид, глюкагон, глюкокортикоидные средства, глюкозамин/хондроитин сульфат, глутамин, глибурид, глицерин (перорально), гликопирролат, гонадорелин, гриссеофульвин, гвайфенезин, галотан, гемоглобин глутамер-200 (оксиглобин®), гепарин, гидроксиэтилкрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодона битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевина, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имиδοкарб дипропионат, импенем-циластатин натрий, имипрамин, инамринон лактат, инсулин, интерферон альфа-2а (человеческий рекомбинантный), иодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопротеренол, изотретиноин, изоксуприн, итраконазол, каолин/пектин, кетамин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулоза, левпролид, левамизол, левитирацетам, левотироксин натрий, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрий, лизиноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин, меклизин, меклофенамовая кислота, медетомидин, среднепочечные триглицериды, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамина манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогекситал натрий, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидаксол, мексилетин, миболерлон, мидазолам, милбемицин оксим, минеральное масло, миноциклин, мисопростол, митотан, митоксантрон, морфина сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотические (опиатные) агонистические анальгетики, неомицина сульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрий, нистатин, октреотида ацетат, олсалазин натрий, омепрозол, ондансетрон, опиатные противодиарейные средства, орбифлоксацин, оксациллин натрий, оксазепам, оксибутинин

хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, памидронат динатрия, панкреплипаза, панкурония бромид, паромомицина сульфат, парозетин, пеницилламин, общеизвестные пенициллины, пенициллин г, пенициллин V калий, пентазоцин, пентобарбитал натрий, пентосан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголида мезилат, фенобарбитал, феноксibenзамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин натрий, феромоны, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин К-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфатированный гликозамингликан, поназурил, хлорид калия, пралидоксим хлорид, празосин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарбазин, прохлорперазин, пропантелина бромид, инъекция пропионовой бактерии акне, пропифол, пропранолол, протамина сульфат, псевдоэфедрин, объемное слабительное из подорожника, пиридостигмина бромид, пириламины малеат, пириметамин, хинакрин, хинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозил-метионин (SAMe), физраствор/гиперосмотическое слабительное, селамектин, селегилин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/расторопша, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стибоглюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, соталол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолин хлорид, сукралфат, суфентанила цитрат, сульфаксидимид натрий, сульфадиазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиментоксин/ормететроприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталина сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиабедазол, тиаетарсамид натрий, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрий, тиотепа, тиротропин, тиамулин, тикарцилин динатрий, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицина сульфат, токаинид, толазолон, телфенамовая кислота, топирамат, трамадол, тримцинолона ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксина тартрат с преднизолоном, трипеленнамин, тилосин, урдосиол, вальпроевая кислота, ванадий, ванкомицин, вазопрессин, векурония бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристина сульфат, витамин Е/селен, варфарин натрий, ксилазин, йохимбин, зафирлукаст, зидовудин (АЗТ), ацетат цинка/сульфат цинка, зонисамид и их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, арилпиразольные соединения, такие как фенилпиразолы, можно включать в ветеринарные композиции по настоящему изобретению. Арилпиразолы известны в данной области техники и подходят для комбинирования с соединением формулы (I) в композициях по настоящему изобретению. Примеры таких арилпиразольных соединений включают (но не ограничиваются только ими) описанные в Патентах США 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 и 7,759,381 (все они включены в настоящий

текст посредством ссылок). Особенно предпочтительным арилпиразольным действующим веществом является фипронил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, один или больше макроциклических лактонов, которые работают как акарицид, противогельминтное средство и/или инсектицид, можно включать в композиции по настоящему изобретению в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Во избежание сомнений, термин “макроциклический лактон” при использовании в настоящем тексте включает как природные, так и синтетические или полусинтетические авермектин и милбемицин.

Макроциклические лактоны, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) природные авермектины (например, включая компоненты, обозначенные как A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} и B_{2b}) и милбемицины, полусинтетические авермектины и милбемицины, моносахаридные авермектины и агликоновые авермектины. Примеры макроциклических лактоновых соединений, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, мл-1,694,554, и милбемицины, включая (но не ограничиваясь только ими) милбемектин, милбемицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов.

Макроциклические лактоны известны в данной области техники и могут быть легко получены из коммерческих источников или известными методами синтеза. Широко доступна техническая и коммерческая литература по данному вопросу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно указать, например, работу «Ivermectin and Abamectin», 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, опубликованную издательством Springer Verlag, или Albers-Schönberg *et al.* (1981), «Avermectins Structure Determination», J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. В случае дорамектина можно порекомендовать работу «Veterinary Parasitology», vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. В случае милбемицинов можно указать, среди прочих, работы Davies H.G. *et al.*, 1986, «Avermectins and Milbemycins», Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. *et al.*, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Патент США 4,134,973 и EP 0 677 054, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки.

Структуры авермектинов и милбемицинов являются близко родственными, например, они все содержат сложный 16-членный макроциклический лактоновый цикл. Природные авермектины описаны в Патенте США 4,310,519, а 22,23-дигидро

авермектиновые соединения описаны в Патенте США 4,199,569. Следует также упомянуть, среди прочих, Патенты США 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Патент Великобритании 1 390 336, EP 0 002 916, и Патент Новой Зеландии 237 086. Природные милбемицины описаны в Патенте США 3,950,360, а также в многочисленных публикациях, процитированных в «The Merck Index» 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)», *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Полусинтетические производные этих классов соединений хорошо известны в данной области и описаны, например, в Патентах США 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148, и в EP 0 667 054, все включены в настоящий текст посредством ссылки.

В одном варианте осуществления, ветеринарные композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного из следующих веществ: абамектин, димадектин, дорамектин, эмадектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин, или их комбинации. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана ветеринарная композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного из следующих веществ: абамектин, эмадектин, эприномектин, ивермектин, дорамектин и селамектин, или их комбинации. В другом варианте осуществления, ветеринарные композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного из следующих веществ: ивермектин, милбемектин, милбемицин оксим или моксидектин, или их комбинации.

В другом варианте осуществления, описана композиция, содержащая соединение формулы (I) в комбинации с представителем класса акарицидов или инсектицидов, известных как регуляторы развития насекомых (IGR). Соединения, принадлежащие к этой группе, хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области и представляют собой широкий ряд из различных химических классов. Все эти соединения работают, нарушая развитие или рост насекомых-вредителей. Регуляторы развития насекомых описаны, например, в Патентах США 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 или Патенте Великобритании 2 140 010, а также в Патентах США 6,096,329 и 6,685,954 (все включены в настоящий текст посредством ссылки).

В одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут

включать регулятор развития насекомых (IGR), который является мимиком ювенильного гормона или который модулирует уровень ювенильных гормонов у насекомых. Примеры мимиков ювенильного гормона включают азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин и 4-хлор-2(2-хлор-2-метил-пропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридазин-3(2H)-он. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение формулы (I) в комбинации с метопреном или пирипроксифеном и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению включают регулятор развития насекомых (IGR), который является ингибитором синтеза хитина. Ингибиторы синтеза хитина включают хлорфлуазурон, цирوماзин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон, луфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевину, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенилмочевину и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевину.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать один или больше противонематодных средств, включая (но не ограничиваясь только ими) действующие вещества из классов бензимидазолов, имидазотиазолов, тетрагидропиримидинов и органических фосфатов. В некоторых вариантах осуществления, в композиции могут входить бензимидазолы, включая (но не ограничиваясь только ими) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксбендазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат и его *o,o*-диметильные аналоги.

В других вариантах осуществления, композиции могут включать имидазотиазольные соединения, включая (но не ограничиваясь только ими) тетраметизол, левамизол и бутамизол.

В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать тетрагидропиримидиновые активные соединения, включая (но не ограничиваясь только ими) пирантел, оксантел и морантел.

Подходящие органофосфатные активные соединения включают (но не ограничиваются только ими) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос и дихлорфос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, тетраэтилпирофосфат и тетрахлорвинфос.

В других вариантах осуществления, композиции могут включать противонематодные соединения фенотиазин, пиперазин в виде нейтральных соединений и

в виде различных солей, диэтилкарбамазин, фенолы, такие как дисофенол, соединения мышьяка, такие как арсенамид, этаноламины, такие как бефений, тений клозилат и метиридин; цианиновые красители, включая пирвиний хлорид, пирвиний памоат и дитиазанин иодид, изотиоцианаты, включая битосканат, сурамин натрий, фталофин, и различные природные вещества, включая (но не ограничиваясь только ими), гигромицин В, α -сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать противотрематодозные средства. Подходящие противотрематодозные средства включают (но не ограничиваются только ими) мирацилы, такие как мирацил D и мирасан, празиквантел, клоназепам и его 3-метильное производное, олтипраз, лукантон, гикантон, оксамнихин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные бисфенольные соединения, известные в данной области техники, включая гексахлорофен, битионол, битионол сульфоксид и менихлофолан; различные салициланилидные соединения, включая трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротианид, бромоксанид и клосантел; триклабендазол, диамфенетид, клорсулон, гетолин и эметин.

В композиции по настоящему изобретению также могут с пользой применяться противоцестодозные средства, включая (но не ограничиваясь только ими) ареколин в виде различных солей, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомицин, паромомицин II, празиквантел и эпсипрантел.

В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать другие активные средства, эффективные против членистоногих паразитов. Подходящие активные средства включают (но не ограничиваются только ими) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфан, линдан, метоксихлор, токсафен, бромофос, бромофос-этил, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэмтоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротион, фентион, фосфпират, иодофенфос, малатион, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, дисульфид углерода, кротамитон, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианатоацетат, метопрен, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, трифенилолова ацетат, трифенилолова гидроксид, ДЭТА, диметилфталат и соединения 1,5a,6,9,9a,9b-гексагидро-4a(4H)-добензофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-метано-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

В другом варианте осуществления, антипаразитарным средством, которое можно

включать в ветеринарную композицию, содержащую соединение, имеющее формулу (I), может быть биологически активный пептид или белок, включая (но не ограничиваясь только ими) депсипептиды, отличные от соединения по настоящему изобретению. Они включают PF1022A или его аналоги, и эмодепсид. Другие циклические депсипептидные соединения, которые можно включать в композиции, содержащие соединение формулы (I), представляют собой описанные в WO 2016/187534 A1 и WO 2017/116702 A1, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Эти соединения работают в нейромышечном соединении посредством стимулирования пресинаптических рецепторов, принадлежащих к семейству секретинных рецепторов, что приводит к параличу и смерти паразитов. В одном варианте депсипептида, депсепептид представляет собой эмодепсид (смотри Willson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать действующее вещество из неоникотиноидного класса паразитицидов. Неоникотиноиды связываются и ингибируют специфические для насекомых никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. В одном варианте осуществления, неоникотиноидным инсектицидом, который можно комбинировать с соединением, имеющим формулу (I), в композиции по настоящему изобретению является имидаклоприд. Средства из данного класса описаны, например, в Патенте США 4,742,060 или в EP 0 892 060 (оба включены в настоящий текст посредством ссылки). В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать нитенпирам, другое действующее вещество из неоникотиноидного класса пестицидов. Применение нитенпирама для борьбы с блохами описано в Патенте США 5,750,548, который включен в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (I) можно комбинировать с композициями по настоящему изобретению, содержащими семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут предпочтительно содержать одно или больше изоксазолиновых соединений, известных в данной области. Изоксазолиновые действующие вещества высокоэффективны против различных эктопаразитов, и комбинация с соединением формулы (I) расширила бы спектр эффективности против этих паразитов. Особенно предпочтительные изоксазолиновые действующие вещества, которые можно комбинировать с соединением по настоящему изобретению, включают афоксоланер (включая практически чистый активный энантиомер, эсафоксоланер), сароланер, флураланер (включая практически чистый активный энантиомер), лотиланер и тиголанер. Эти действующие вещества описаны в US

7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US 8383659, US 8853186, US 9221835, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 8410153, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 2015/0126523, WO 2010/003923, WO 2010/003877, WO 2010/072602, WO 2014/134236, WO 2017/147352, US 7897630, U.S. 7951828, WO 2020/007704 A1, WO 2021/028479 A1, WO 2014/122083 A1, WO 2016/177619 A1, WO 2014/012975 A1, WO 2015/078846 A1, WO 2015/078847 A1, WO 2015/150302 A1, WO 2015/181139 A1 и WO 2016/026789 A1, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в композиции по настоящему изобретению можно добавлять нодулиспорую кислоту и ее производные. Данные соединения применяются для лечения или профилактики инфекций у человека и животных и описаны, например, в Патенте США № 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 и 6,399,786, которые все включены в текст настоящего изобретения посредством ссылки во всем своем объеме. Композиции могут включать одно или больше известных в данной области производных нодулиспоровой кислоты, включая все стереоизомеры, такие как описанные в процитированных выше литературных источниках.

В другом варианте осуществления, в композиции по настоящему изобретению можно добавлять противогельминтные соединения из класса аминокетонитрилов (AAD), такие как монепантел (ZOLVIX) и т.п. Данные соединения описаны, например, в Патенте США 7,084,280, выданном Ducray с соавторами (включен в настоящий текст посредством ссылки); Sager *et al.*, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky *et al.*, *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать арилоазол-2-ил цианоэтиламиновые соединения, такие как описанные в Патенте США 8,088,801, выданном Soll с соавторами, который включен в настоящий текст посредством ссылки, и тиоамидные производные данных соединений, как описано в Патенте США 7,964,621, который также включен в настоящий текст посредством ссылки. Арилоазол-2-ил

цианоэтиламиновые действующие вещества, которые обладают системным действием против эндопаразитов, могут применяться в комбинации с соединением по настоящему изобретению в ветеринарных композициях по настоящему изобретению.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать парагерквамиды и производные этих соединений, включая дерквантел (см. Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; и Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Семейство парагерквамидных соединений является известным классом соединений, которые содержат спиродиоксепиноиндольное ядро, обладающее активностью в отношении определенных паразитов (см. *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, и *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Кроме того, структурно родственное семейство маркфортинов, таких как маркфортины А-С, также известно и может комбинироваться с композициями по настоящему изобретению (см. *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 и *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Дополнительную информацию по производным парагерквамидов можно найти, например, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 и US 2010/0197624, Патенте США 5,703,078 и Патенте США 5,750,695, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции могут включать спинозиновое действующее вещество, вырабатываемое почвенным актиномицетом *Saccharopolyspora spinosa* (см., например Salgado V.L. and Sparks T.C., «*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*», в *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) или полусинтетическое спинозиновое действующее вещество. Спинозины обычно называют факторами или компонентами А, В, С, D, E, F, г, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y, и любой из этих компонентов или их комбинация могут применяться в композициях по настоящему изобретению. Спинозиновое соединение может представлять собой 5,6,5-трициклическую кольцевую систему, сконденсированную с 12-членным макроциклическим лактоном, нейтральным сахаром (рамноза) и аминсахаром (форосамин). Эти и другие природные спинозиновые соединения, включая 21-бутенил спинозин, вырабатываемый *Saccharopolyspora pagona*, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, можно получить ферментацией согласно известным в данной области методикам. Другие спинозиновые соединения, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, описаны в Патентах США 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 и 6,001,981, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки. Спинозиновые соединения могут включать (но не

ограничиваются только ими) спинозин А, спинозин D, спиносад, спинеторам или их комбинации. Спиносад представляет собой комбинацию спинозина А и спинозина D, и спинеторам представляет собой комбинацию 3'-этокси-5,6-дигидро спинозина J и 3'-этокси спинозина L.

В целом, дополнительные действующие вещества (отличные от соединения, имеющего описанную выше формулу (I)) включают в дозированные лекарственные формы по настоящему изобретению в количестве от примерно 0.1 мкг до примерно 1000 мг. В типичном случае, действующее вещество можно включать в количестве от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, от примерно 10 мкг до примерно 400 мг, от примерно 1 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, или от примерно 10 мг до примерно 100 мг. В более типичном случае дополнительное действующее вещество присутствует в композициях по настоящему изобретению в количестве от примерно 5 мг до примерно 50 мг.

Концентрация дополнительного действующего вещества в композициях по настоящему изобретению в типичном случае составляет от примерно 0.01% до примерно 30% (вес/вес), в зависимости от активности действующего вещества. В некоторых вариантах осуществления для очень активных действующих веществ, включая (но не ограничиваясь только ими) макроциклические лактоны, концентрация действующего вещества в типичном случае составляет от примерно 0.01% до примерно 10% (вес/вес), от примерно 0.01 до примерно 1% (вес/вес), от примерно 0.01% до примерно 0.5% (вес/вес), от примерно 0.1% до примерно 0.5% (вес/вес), или от примерно 0.01% до примерно 0.1% (вес/вес). В других вариантах осуществления, концентрация действующего вещества в типичном случае составляет от примерно 0.1% до примерно 2% (вес/вес), или от примерно 0.1% до примерно 1% (вес/вес).

В других вариантах осуществления, дополнительное действующее вещество в типичном случае присутствует в более высоких концентрациях, для достижения целевой эффективности. В некоторых вариантах осуществления, действующее вещество присутствует в концентрации от примерно 1% до примерно 30% (вес/вес), от примерно 1% до примерно 20% (вес/вес), или от примерно 1% до примерно 15% (вес/вес). В других вариантах осуществления, действующее вещество присутствует в композиции в концентрации от примерно 5% до примерно 20% (вес/вес), или от примерно 5% до примерно 15% (вес/вес).

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, дополнительное действующее вещество может входить в состав композиция в таком количестве, чтобы обеспечить введение дозы от примерно 0.001 мг/кг до примерно 50 мг/кг, или от примерно

0.5 мг/кг до примерно 50 мг/кг веса тела животного. В других вариантах осуществления, действующее вещество в типичном случае присутствует в количестве, достаточном для создания дозы от примерно 0.05 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0.1 мг/кг до примерно 20 мг/кг. В других вариантах осуществления, действующее вещество присутствует в количестве, достаточном для создания дозы от примерно 0.1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0.1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, или от примерно 0.5 мг/кг до примерно 50 мг/кг веса тела животного.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда дополнительное действующее вещество представляет собой очень активное соединение, такое как макроциклический лактон или другие активные соединения, действующее вещество присутствует в концентрации, достаточной для создания дозы от примерно 0.001 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0.001 мг/кг до примерно 0.1 мг/кг, или от примерно 0.001 мг/кг до примерно 0.01 мг/кг. В других вариантах осуществления, действующее вещество присутствует в концентрации, достаточной для создания дозы от примерно 0.01 мг/кг до примерно 2 мг/кг или от примерно 0.1 мг/кг до примерно 1 мг/кг веса тела животного. В других вариантах осуществления, дополнительное действующее вещество присутствует в количестве, достаточном для создания дозы от примерно 1 мкг/кг до примерно 200 мкг/кг, или от примерно 0.1 мг/кг до примерно 1 мг/кг веса животного.

В дополнение к указанным выше другим действующим веществам, можно применять комбинации двух или больше действующих веществ с соединениями по настоящему изобретению в композиции для лечения от целевого спектра вредителей и паразитов. Решение о том, какое конкретное соединение можно применять в инновационных композициях для лечения конкретного заражения насекомыми, находится в рамках компетенции специалиста, реализующего настоящее изобретение на практике.

Настоящее изобретение далее описано подробнее с привлечением частных неограничивающих примеров.

Примеры

Примеры получения

Приведенные ниже Примеры служат только для иллюстрации настоящего изобретения, никоим образом не ограничивая его. Соединения формулы (I) или их фармацевтически или ветеринарно приемлемые соли можно получить, адаптируя одну из изображенных ниже схем реакции. Исходные вещества могут быть коммерчески доступны или могут быть получены методами, известными квалифицированным специалистам в данной области и описанными в литературе, или они могут быть

интермедиатами в других приведенных ниже схемах. Следует понимать, что описанные ниже методики могут быть модифицированы квалифицированным специалистом в данной области для получения дополнительных соединений по настоящему изобретению. Например, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что замена определенных исходных веществ или применение других интермедиатов позволяет получить другие соединения формулы (I).

Термин «комнатная температура» обозначает температуру около 20°C. Хотя предмет изобретения описан более подробно с помощью иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что могут быть внесены определенные вариации и модификации в рамках объема Формулы настоящего изобретения.

Список сокращений

ACN	ацетонитрил
AIBN	азобисизобутиронитрил
BINAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
BSA	альбумин бычьей сыворотки
BOC	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BOP-Cl	бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфин хлорид
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимида раствор
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DI EA	диизопропилэтиламин
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DMCO	диметилсульфоксид
EDAC	<i>N</i> -(3-Диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ES	электроспрей
EtOAc или ЭА	этилацетат
HATU 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний 3-оксид гексафторфосфат	
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
KHMDS	калия гексаметилдисилазид, точнее калия бис(триметилсилил)амид
MeOH	метанол

m-CPBA	мета-хлорпербензойная кислота
NMO	N-Метилморфолин-N-оксид
ПЭ	петролейный эфир
Pd(dtbpf)Cl ₂	Дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II)
Pd ₂ dba ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном
RT или rt	комнатная температура
TBAF	<i>трет</i> -бутиламмония фторид
TfO	трифлат
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография

Некоторые примеры, отвечающие формуле (I), получены после разделения рацемических смесей и получены в качестве энантиомерно чистых продуктов. В некоторых случаях стереохимия задана произвольно, и соответствующее соединение охарактеризовано аналитическими методами, как описано ниже:

Метод А

Градиент /растворитель Время [мин]	% р-рителя (скCO ₂)	% р-рителя [MeOH 20мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Изб. давление [фунт/кв.дюйм]
0.0	75.0	25.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	75.0	25.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® Cellulose SJ_3 x 100 мм_3 мкм (Agilent)

Метод В

Градиент /растворитель Время [мин]	% р-рителя (скCO ₂)	% р-рителя [MeOH 20мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Изб. давление [фунт/кв.дюйм]
0.0	85.0	15.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	85.0	15.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® Cellulose SJ_3 x 100 мм_3 мкм (Agilent)

Метод С

Градиент /растворитель Время [мин]	% р-рителя (скCO ₂)	% р-рителя [MeOH 20мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Изб. давление [фунт/кв.дюйм]
0.0	80.0	20.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	80.0	20.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® Cellulose SJ_3 x 100 мм_3 мкм (Agilent)

Метод D

Градиент /растворитель Время [мин]	% р-рителя (с _к CO ₂)	% р-рителя ИПС 20мМ NH ₃	Поток [мл/мин]	Темп [°С]	Изб. давление [фунт/кв.дюйм]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® Cellulose SB_4.6 x 250 мм_5 мкм (Agilent)

Метод E

Градиент /растворитель Время [мин]	% р-рителя (с _к CO ₂)	% р-рителя ИПС [MeOH 20мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°С]	Изб. давление [фунт/кв.дюйм]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® Cellulose SB_4.6 x 250 мм_5 мкм (Agilent)

Пример получения 1: Описанные далее примеры соединений могут быть синтезированы, адаптируя изображенные ниже для соединения 175 схемы 3 и 4, квалифицированным специалистом в данной области: 271, 272, 273, 274, 275, 276, 279, 293, 294, 295, 296, 304, 305, 307, 308, 322, 344, 345, 364, 527, 528, A402, A403, A404, A406, A407, A410, A411, A412, A413, A414, A415, A416, A417, A418, 419, A419, A420, A423, A424, A425, A426, A428, A429, A430, A431, A432, A433, A434, A435, A436, A437, A438, A439, A440, A441, A442, A443, A445, A446, A447, A448, A451, A452, A453, A454, A455, A456, A457, A458, A460, A472, 560.

Схема 3

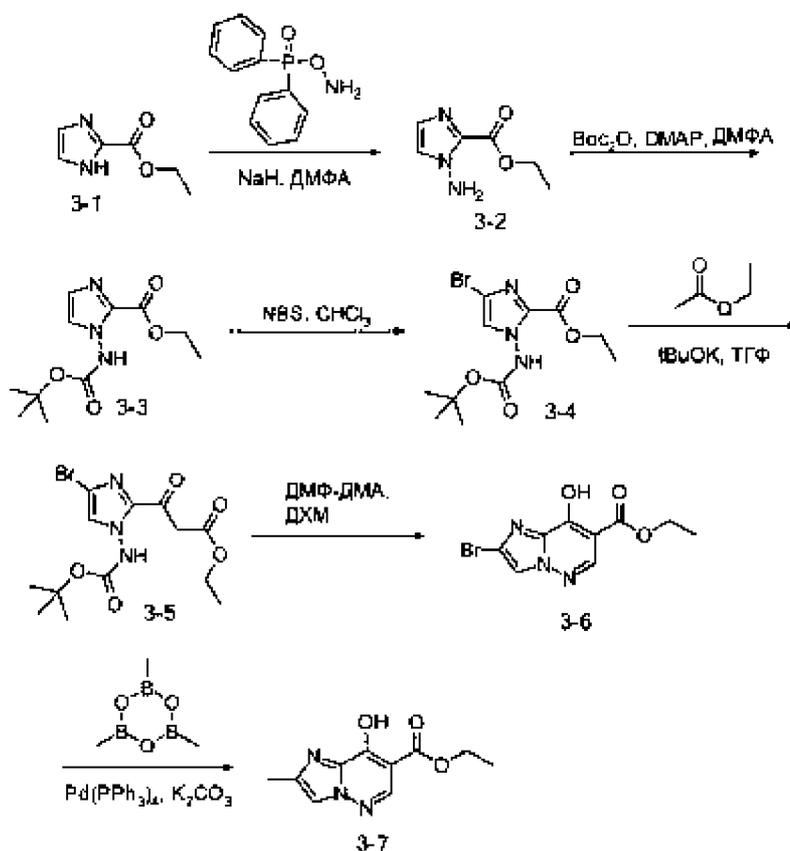
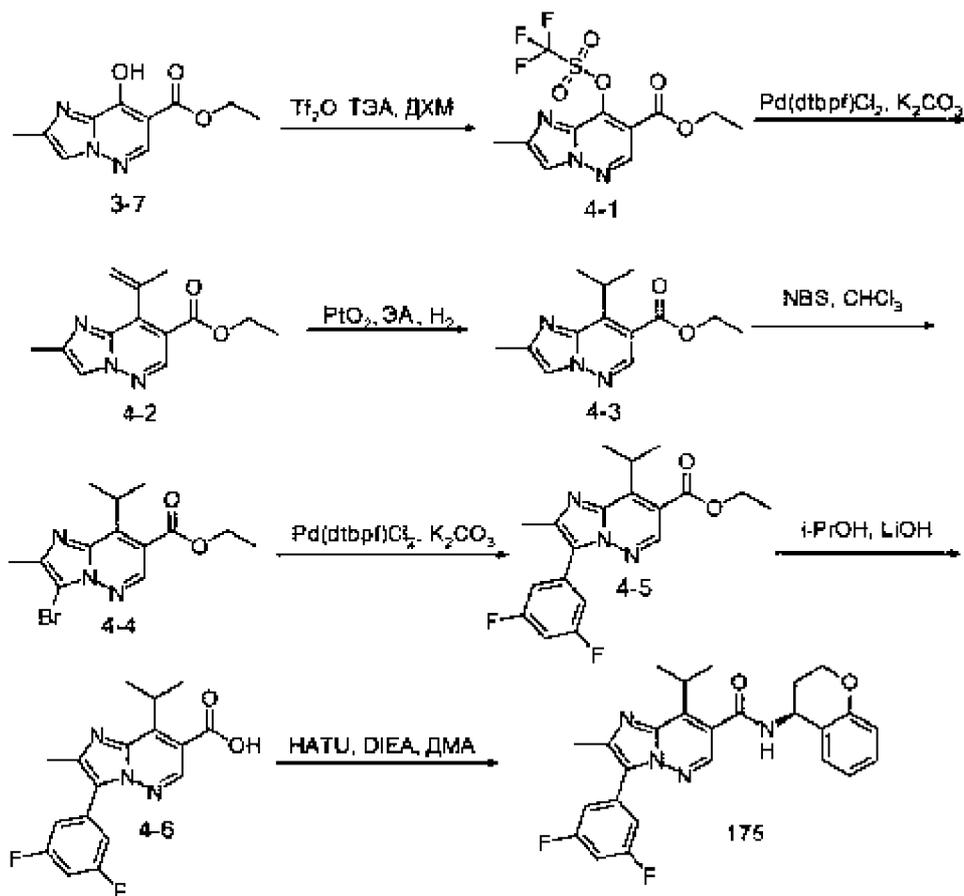
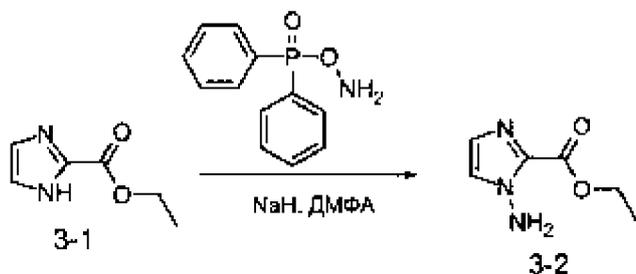


Схема 4

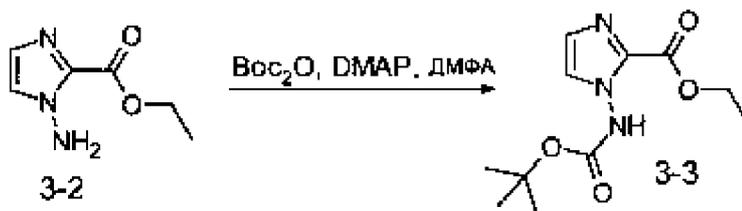


1. Синтез этил 1-аминоимдазол-2-карбоксилата



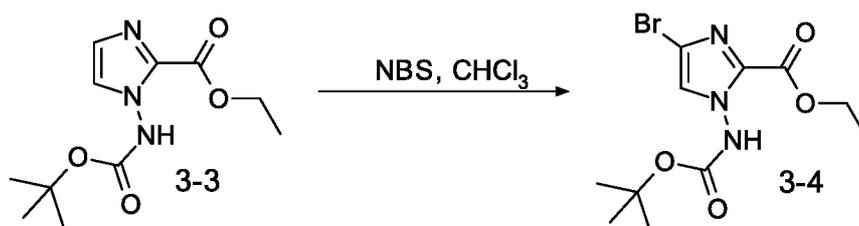
В 3000-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали ДМФА (2000 мл), этил 1H-имидазол-2-карбоксилат (3-1, 50.0 г, 356.7 ммоль, 1.0 экв.). Затем порциями добавляли NaH (21.0 г, 875.0 ммоль, 2.4 экв.) при комнатной температуре. Затем добавляли амино дифенилфосфинат (119.0 г, 510.2 ммоль, 1.4 экв.) порциями при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Твердый осадок отфильтровывали. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1). Получали 40 г (72.2%) этил 1-аминоимдазол-2-карбоксилата (3-2) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имдазол-2-карбоксилата (3-3)



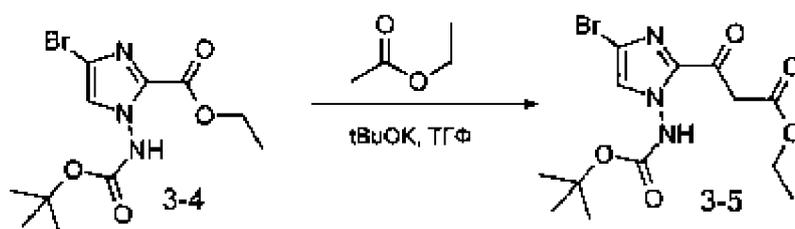
В 500-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (200.0 мл), этил 1-аминоимидазол-2-карбоксилат (3-2, 35.0 г, 225.5 ммоль, 1.0 экв.), VOs_2O (63.9 г, 293.2 ммоль, 1.3 экв.), DMAP (13.7 г, 112.7 ммоль, 0.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C . Затем реакцию гасили добавлением 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 28 г (48.6%) этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-3) в виде белого твердого вещества.

3. Синтез этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-4)



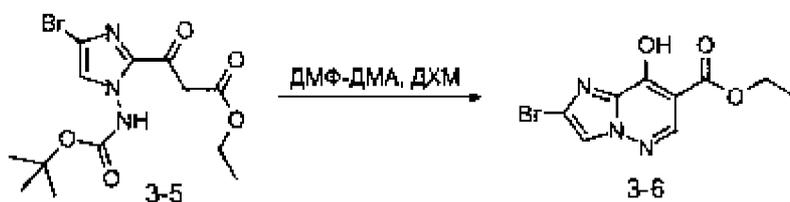
В 250-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (100.0 мл), этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (3-3, 15.0 г, 58.7 ммоль, 1.0 экв.), NBS (10.4 г, 58.8 ммоль, 1.0 экв.). Полученный раствор перемешивали 1 день при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали 12 г (61.1%) этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-4) в виде бесцветного масла.

4. Синтез этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (3-5)



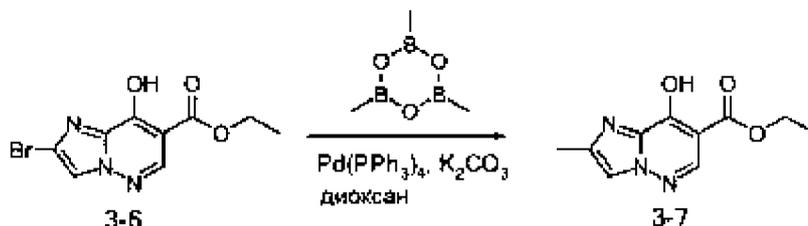
В 1000-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (400.0 мл), этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (3-4, 12.0 г, 35.9 ммоль, 1.0 экв.). Затем добавляли t-BuOK (60.0 г, 534.7 ммоль, 14.9 экв.) порциями при 0°C в течение 30 минут. Затем добавляли этилацетат (32.0 г, 363.2 ммоль, 10.1 экв.) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением HCl (1M). Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 6.5 г (48.1%) этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (3-5) в виде желтого масла.

5. Синтез этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-6)



В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДХМ (30.0 мл), этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноат (3-5, 6.5 г, 17.2 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА-ДМА (5.00 мл, 37.3 ммоль, 2.2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 90:10 с повышением до H₂O:ACN = 50:50 в течение 15 минут; Детектор: 254 нм. Получали 3.3 г (66.7%) этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-6) в виде белого твердого вещества.

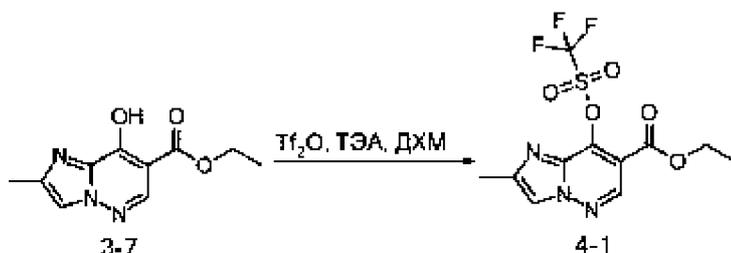
6. Синтез этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-7)



В 250-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали диоксан (60.0 мл), этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилат (3-6, 3.0 г, 10.5 ммоль, 1.0 экв.), триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинан (2.6 г, 20.9 ммоль, 2.0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (1.2 г, 1.0 ммоль, 0.1 экв.), K₂CO₃ (4.3 г, 31.3 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в

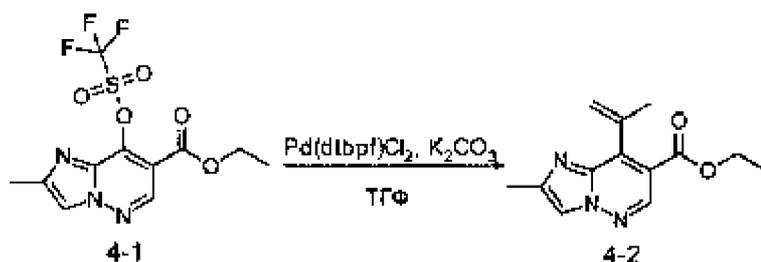
течение 4 часов при 100°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 2 г (86.2%) этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-7) в виде желтого твердого вещества.

7. Синтез этил 2-метил-8-(трифторметансульфонилокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (4-1)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали ДХМ (20.0 мл), этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилат (3-7, 200.0 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв.), ТЭА (457.0 мг, 4.5 ммоль, 5.0 экв.). Затем добавляли Tf_2O (765.6 мг, 2.7 ммоль, 3.0 экв.) по каплям при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -50°C. Затем реакцию гасили добавлением смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 200 мг (62.6%) этил 2-метил-8-(трифторметансульфонилокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (4-1) в виде коричневого масла.

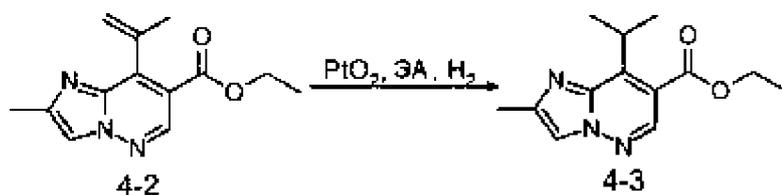
8. Синтез этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (4-2)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали ТГФ (10.0 мл), H_2O (2.0 мл), этил 2-метил-8-(трифторметансульфонилокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилат (4-1, 200.0 мг, 0.6 ммоль, 1.0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (179.0 мг, 1.0 ммоль, 1.9 экв.), Pd(dtbpf)Cl_2 (37.2 мг, 0.06 ммоль, 0.10 экв.), K_2CO_3 (234.0 мг, 1.7 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на

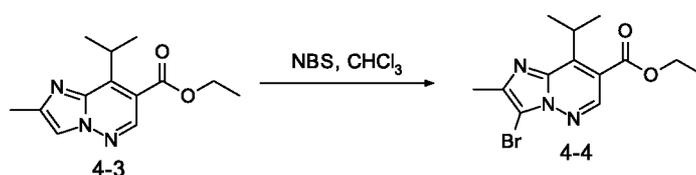
колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали 90 мг (64.8%) этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-2) в виде белого твердого вещества.

9. Синтез этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата



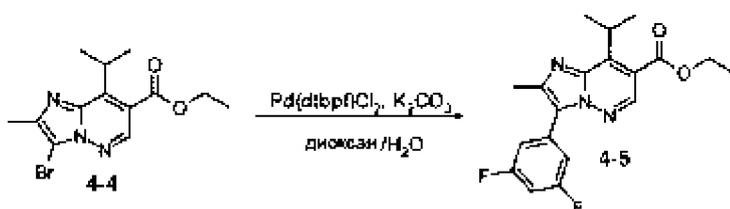
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали этилацетат (5.0 мл), этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-2, 90.0 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), PtO₂ (30.00 мг, 0.1 ммоль, 0.4 экв.), и создавали атмосферу водорода с помощью шарика. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Получали 90 мг (99.2%) этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-3) в виде белого твердого вещества.

10. Синтез этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата



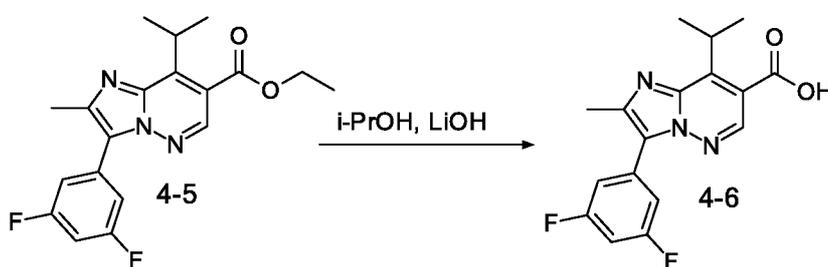
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали CHCl₃ (10.0 мл), этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-3, 90.0 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), NBS (90.0 мг, 0.5 ммоль, 1.4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x10 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 100 мг (неочищенный продукт) этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-4) в виде белого твердого вещества.

11. Синтез этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-5)



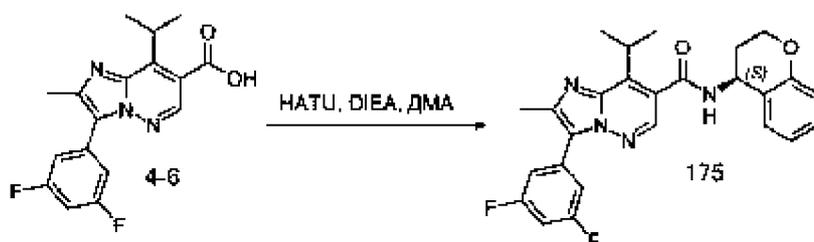
В 50-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали диоксан (10.0 мл), H₂O (3.0 мл), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 90.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (87.5 мг, 0.5 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (18.0 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.), K₂CO₃ (114.6 мг, 0.829 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 80 мг (80.7%) этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-5) в виде желтого твердого вещества.

12. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (4-6)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали H₂O (1.0 мл), *i*-PrOH (5.0 мл), этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-5, 80 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), LiOH·H₂O (28.0 мг, 0.7 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (2M). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 60 мг (90%) 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (4-6) в виде белого твердого вещества.

13. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (соединение 175)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали DMA (5.0 мл), 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (4-6, 60.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (57.2 мг, 0.4 ммоль, 2.1 экв.), HATU (138.0 мг, 0.4 ммоль, 2.0 экв.), DIEA (70.0 мг, 0.5 ммоль, 3.0 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 60:40 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 25 минут; Детектор: 220 нм. Получали 38.6 мг (46.0%) 3-(3,5-дифторфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (175) в виде белого твердого вещества (300 МГц, CD₃OD, м.д.) δ 8.33 (с, 1H), 7.41-7.33 (м, 3H), 7.21-7.16 (м, 1H), 7.06-6.97 (м, 1H), 6.95-6.92 (м, 1H), 6.82 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.32 (т, J = 5.1 Гц, 1H), 4.33-4.25 (м, 2H), 3.70-3.65 (м, 1H), 2.62 (с, 3H), 2.33-2.28 (м, 1H), 2.23-2.19 (м, 1H), 1.62 (т, J = 6.6 Гц, 6H).

Пример получения 2: Аналогично способу, описанному в Примере получения 1, применяли способ, изображенный ниже на Схемах 5-7, для получения соединения 271:

Схема 5

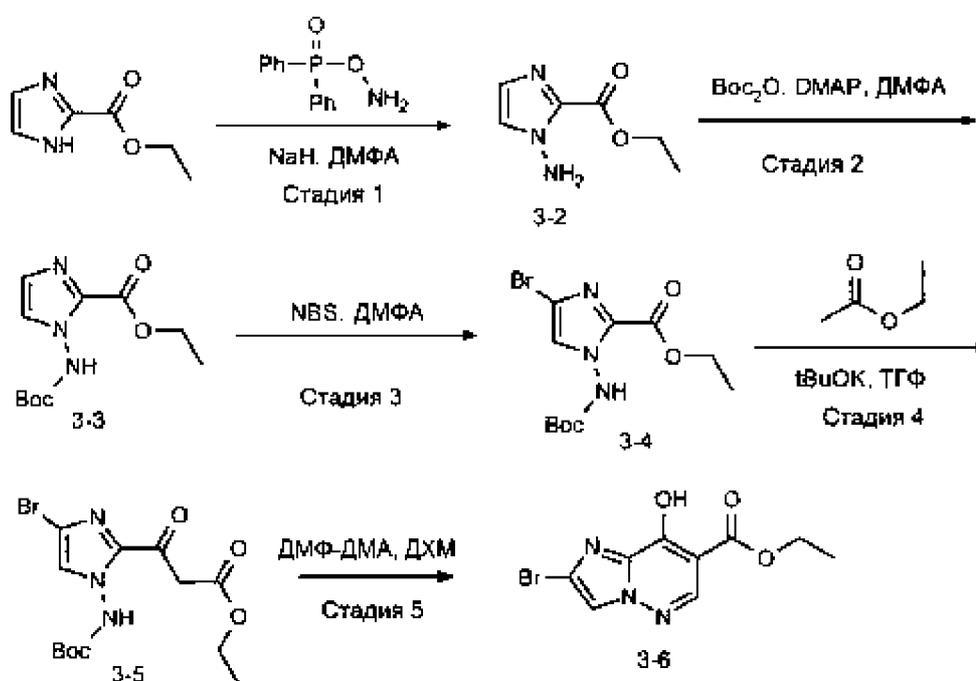


Схема 6

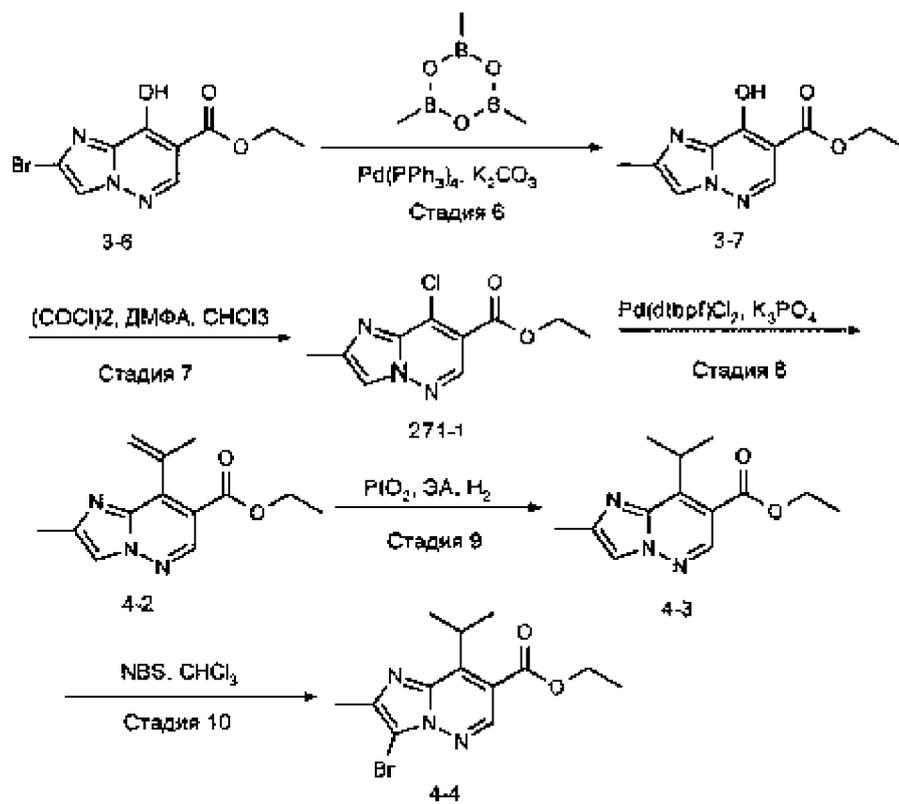
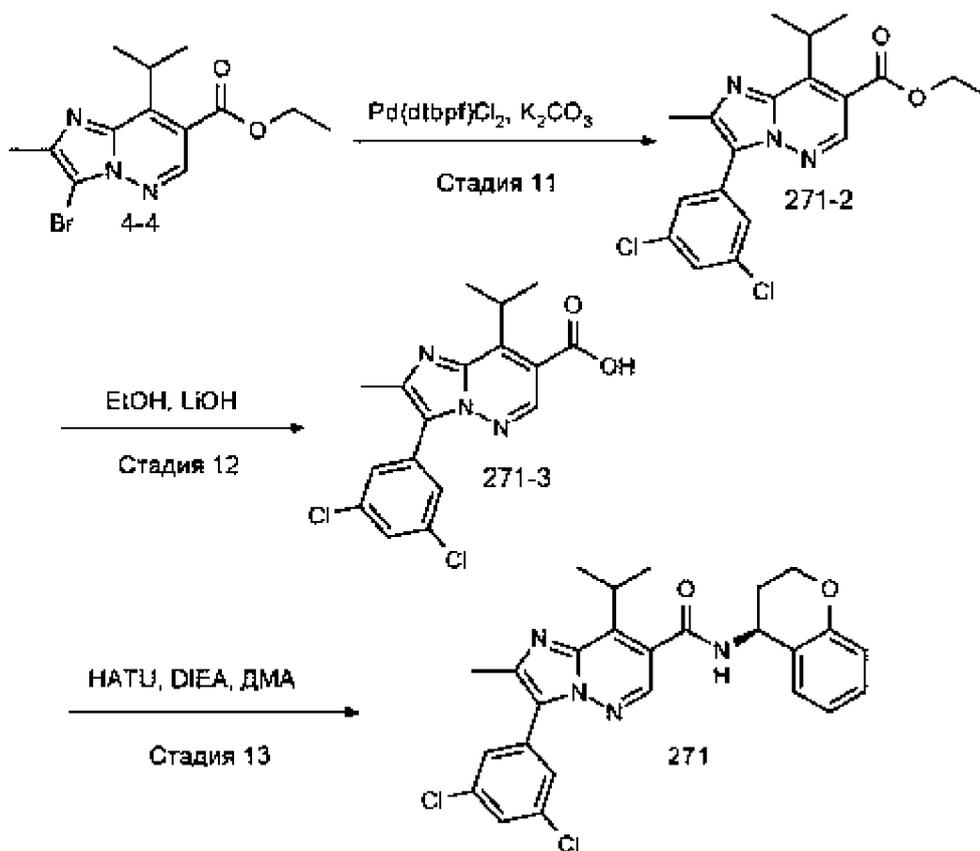
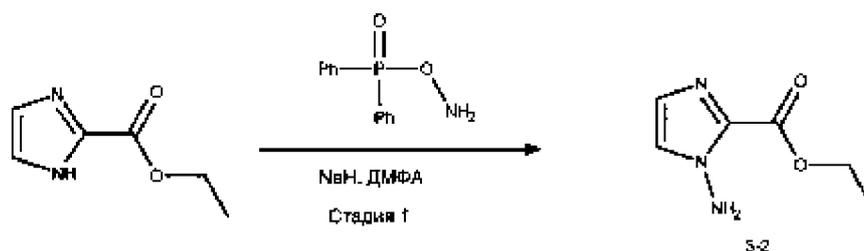


Схема 7



Описанный выше на Схемах 5-7 процесс можно модифицировать методами, известными квалифицированным специалистам в данной области, для включения различных функциональных групп в базовую структуру. Например, интермедиат 3-6 можно вводить в реакцию с другим партнером по реакции сочетания для введения разных заместителей R^2 . Сходным образом, интермедиаты 4-1, 271-1 и 4-4 можно вводить в реакцию с другими соединениями для введения других заместителей R^1 и R^3 .

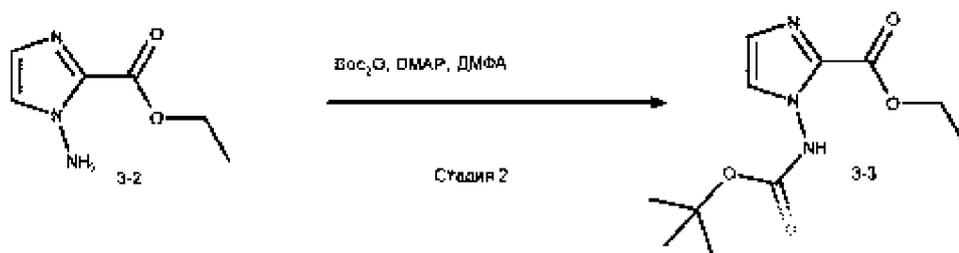
1. Синтез этил 1-аминоимидазол-2-карбоксилата (3-2)



В 5-литровую круглодонную колбу помещали ДМФА (4000.00 мл, 51687.010 ммоль, 144.87 экв.), этил 1H-имидазол-2-карбоксилат (50.00 г, 356.781 ммоль, 1.00 экв.). Затем порциями добавляли NaH (21.00 г, 875.083 ммоль, 2.45 экв.) при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли аминодифенилфосфинат (120.00 г, 514.564 ммоль, 1.44 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь сушили азотом

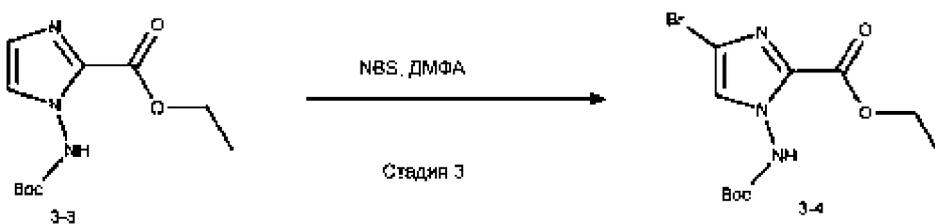
(продуovali азотом). Остаток растворяли в 2000 мл этилацетата. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали в вакууме. Получали 42 г (75.87%) этил 1-аминоимдазол-2-карбоксилата (3-2) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имдазол-2-карбоксилата (3-3)



В 1000-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (500.00 мл, 6460.876 ммоль, 28.64 экв.), этил 1-аминоимдазол-2-карбоксилат (35.00 г, 225.578 ммоль, 1.00 экв.), Boc_2O (73.30 г, 335.858 ммоль, 1.49 экв.), DMAP (13.78 г, 112.796 ммоль, 0.50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C . Затем реакцию гасили добавлением смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 3x500 мл этилацетата, органические слои объединяли и промывали 2x500 мл воды, 1x500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 30 г (52.10%) этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имдазол-2-карбоксилата (3-3) в виде белого твердого вещества.

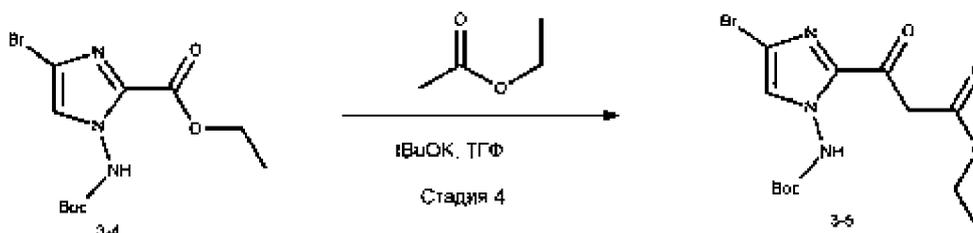
3. Синтез этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имдазол-2-карбоксилата (3-4)



В 1000-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (400.00 мл, 5168.701 ммоль, 26.39 экв.), этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имдазол-2-карбоксилат (50.00 г, 195.868 ммоль, 1.00 экв.), NBS (40.00 г, 0.225 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата, органические слои объединяли и промывали 2x500 мл воды, 1x500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя

смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Получали 30 г (45.83%) этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-4) в виде желтого масла.

4. Синтез этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (3-5)



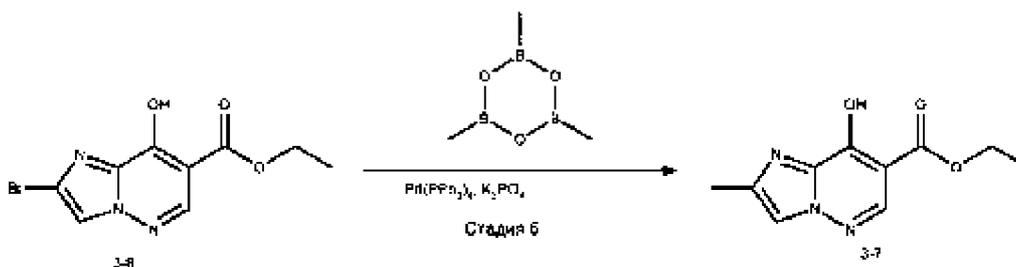
В 1000-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (500.00 мл, 6171.495 ммоль, 58.92 экв.), этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (35.00 г, 104.737 ммоль, 1.00 экв.), этилацетат (93.50 г, 1061.233 ммоль, 10.13 экв.). Затем добавляли t-BuOK (170.00 г, 1514.989 ммоль, 14.46 экв.) порциями при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3x300 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 500 мл гексана. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Получали 22 г (55.83%) этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (3-5) в виде белого твердого вещества.

5. Синтез этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-6)

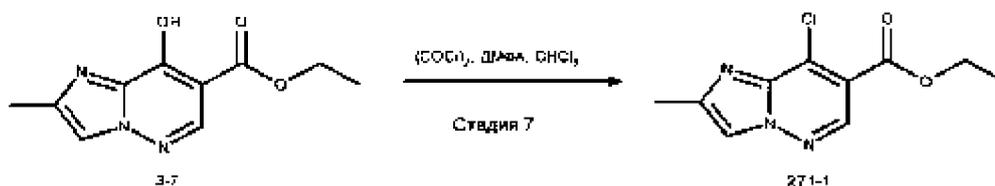


В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДХМ (30.00 мл, 471.901 ммоль, 27.31 экв.), этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноат (6.50 г, 17.278 ммоль, 1.00 экв.), ДМФА-ДМА (5.00 мл, 37.344 ммоль, 2.16 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O (0.1% ТФУК):ACN = 90:10 с повышением до H₂O (0.1% ТФУК):ACN = 50:50 в течение 15 минут; Детектор: 254 нм. Получали 3.3 г (66.76%) этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-6) в виде белого твердого вещества.

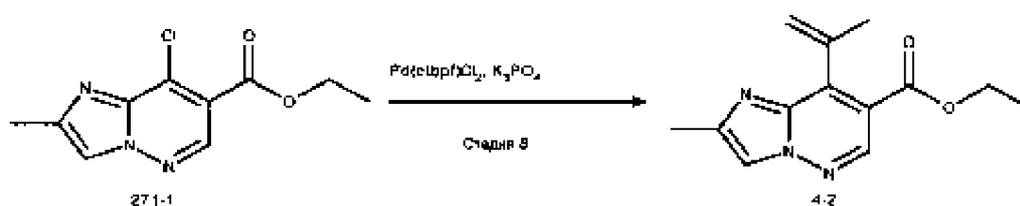
6. Синтез этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (3-7)



В 250-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали диоксан (100.0 мл, 1180.408 ммоль, 67.54 экв.), этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (5.00 г, 17.477 ммоль, 1.00 экв.), триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (6.60 г, 52.577 ммоль, 3.01 экв.), Pd(PPh₃)₄ (2.00 г, 1.731 ммоль, 0.10 экв.), K₃PO₄ (7.20 г, 52.096 ммоль, 2.98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN = 100:0 с повышением до H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN = 50:50 в течение 10 минут; Детектор: 254 нм. Получали 0.75 г (25.6%) этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (3-7) в виде желтого твердого вещества.

7. Синтез этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (271-1)

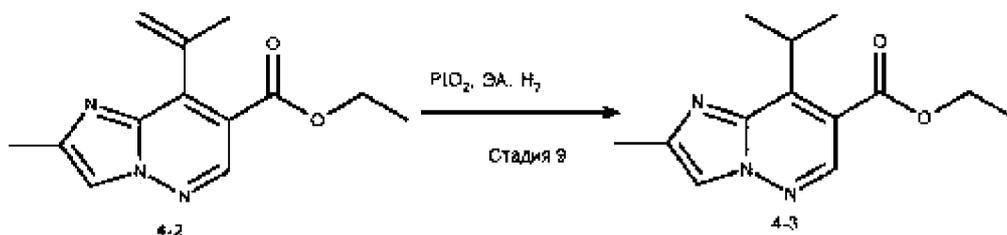
В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали CHCl₃ (20.00 мл, 247.952 ммоль, 18.28 экв.), этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (3.00 г, 13.561 ммоль, 1.00 экв.), оксалилхлорид (6.00 г, 47.274 ммоль, 3.49 экв.), ДМФА (0.10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Получали 3.6 г (неочищенный продукт) этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (271-1) в виде желтого твердого вещества.

8. Синтез этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-2)

В 100-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную

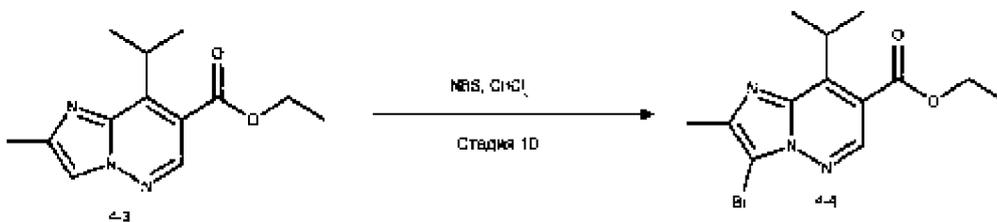
атмосферу пропуская азот, помещали ТГФ (30.00 мл, 370.290 ммоль, 88.74 экв.), H₂O (5.00 мл, 277.542 ммоль, 66.52 экв.), этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (1.00 г, 4.173 ммоль, 1.00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2.11 г, 12.557 ммоль, 3.01 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (410.00 мг, 0.629 ммоль, 0.15 экв.), K₃PO₄ (2.66 г, 12.531 ммоль, 3.00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 70°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 500 мг (48.85%) этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-2) в виде желтого масла.

9. Синтез этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-3)



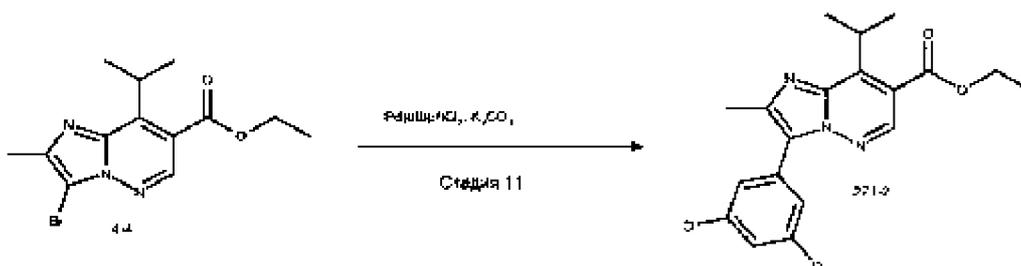
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали этилацетат (5.00 мл, 0.057 ммоль, 0.03 экв.), этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (500.00 мг, 2.038 ммоль, 1.00 экв.), PtO₂ (100.00 мг, 0.440 ммоль, 0.22 экв.), затем подключали источник газообразного водорода. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали в вакууме. Получали 350 мг (69.43%) этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-3) в виде желтого масла.

10. Синтез этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-4)



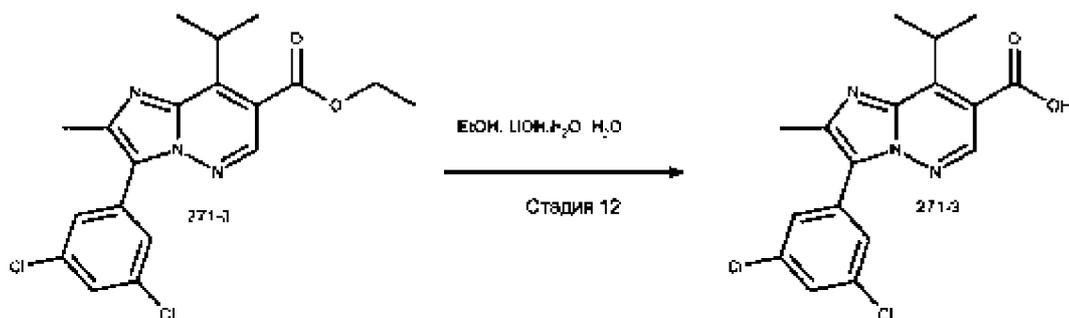
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали CHCl₃ (5.00 мл, 61.988 ммоль, 47.90 экв.), этил 8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (320.00 мг, 1.294 ммоль, 1.00 экв.), NBS (253.70 мг, 1.425 ммоль, 1.10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Получали 350 мг (82.92%) этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-4) в виде желтого масла.

11. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (271-2)



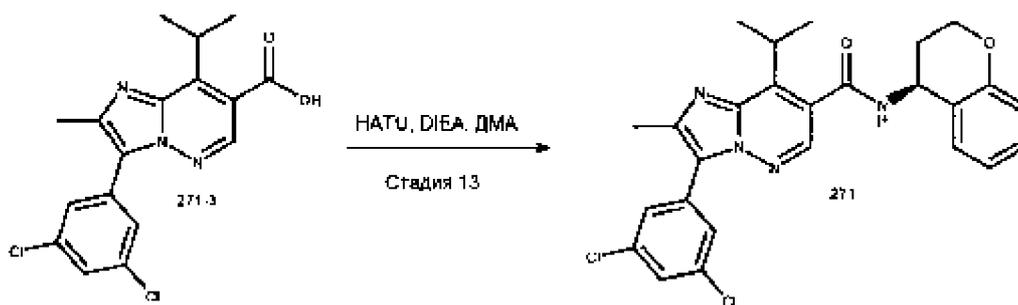
В 8-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали ТГФ (1.00 мл, 12.343 ммоль, 44.74 экв.), H₂O (0.20 мл, 11.102 ммоль, 40.24 экв.), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (90.00 мг, 0.276 ммоль, 1.00 экв.), 3,5-дихлорфенилбороновую кислоту (53.17 мг, 0.279 ммоль, 1.01 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (17.98 мг, 0.028 ммоль, 0.10 экв.), K₂CO₃ (75.88 мг, 0.549 ммоль, 1.99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали 70 мг (64.67%) этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (271-2) в виде бесцветного масла.

12. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (271-3)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали H₂O (0.50 мл, 27.754 ммоль, 155.53 экв.), EtOH (2.00 мл, 0.043 ммоль, 0.24 экв.), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (70.00 мг, 0.178 ммоль, 1.00 экв.), LiOH·H₂O (22.50 мг, 0.536 ммоль, 3.00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 5 добавлением HCl (6 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 50 мг (76.93%) 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (271-3) в виде желтого масла.

Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида (Соединение 271)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМА (1.00 мл, 10.755 ммоль, 87.05 экв.), 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоновую кислоту (45.00 мг, 0.124 ммоль, 1.00 экв.), (4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин (29.30 мг, 0.196 ммоль, 1.59 экв.), HATU (93.90 мг, 0.247 ммоль, 2.00 экв.), DIEA (47.80 мг, 0.370 ммоль, 2.99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN = 50:50 с повышением до H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 42.2 мг (68.95%) 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида (271) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 8.29 (с, 1H), 7.59 (д, J = 1.9 Гц, 2H), 7.43 (т, J = 1.9 Гц, 1H), 7.34-7.18 (м, 2H), 6.97 (тд, J = 7.5, 1.2 Гц, 1H), 6.89 (дд, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 6.15 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 5.38 (кв, J = 5.6 Гц, 1H), 4.40-4.36 (м, 1H), 4.28-4.14 (м, 1H), 3.78-3.73 (м, 1H), 2.64 (с, 3H), 2.44-2.41 (м, 1H), 2.26-2.22 (м, 1H), 1.65 (т, J = 6.7 Гц, 6H); (ES, m/z): 495 [M+H]⁺.

Как указано выше, перечисленные ниже соединения можно получить согласно схемам 3 – 7:

Соед.	¹ H ЯМР спектр
272	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.30 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.37-7.30 (м, 2H), 7.29-7.21 (м, 1H), 7.20-7.15 (м, 1H), 6.99-6.94 (м, 1H), 6.89 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.38 (кв, J = 6.9 Гц, 1H), 4.37-4.35 (м, 1H), 4.25-4.14 (м, 1H), 3.79-3.74 (м, 1H), 2.64 (с, 3H), 2.43-2.40 (м, 1H), 2.26-2.21 (м, 1H), 1.64 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
273	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.31 (с, 1H), 7.53-7.40 (м, 3H), 7.40-7.31 (м, 1H), 7.29-7.17 (м, 2H), 6.99-6.93 (м, 1H), 6.88 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.26 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.38 (кв, J = 7.2 Гц, 1H), 4.39-4.33 (м, 1H), 4.25-4.20 (м, 1H), 3.78-3.73 (м, 1H), 2.63 (с, 3H), 2.44-2.37 (м, 1H), 2.26-2.23 (м, 1H), 1.63 (т, J = 6.9 Гц, 6H)
274	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.24 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.64 (дд, J = 7.2, 2.1 Гц, 1H), 7.41-7.35 (м, 2H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.27-7.20 (м, 1H), 6.98-6.93 (м, 1H), 6.90-6.87 (м, 1H), 6.20 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.38 (кв, J = 7.2 Гц, 1H), 4.37-4.34 (м, 1H), 4.27-4.13 (м, 1H), 3.79-3.74 (м, 1H), 2.47 (с, 3H), 2.41-2.39 (м, 1H), 2.27-2.20 (м, 1H), 1.69-1.63 (м, 6H)

275	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.16 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.51-7.47 (м, 2H), 7.36-7.30 (м, 1H), 7.16 (дд, J = 9.3, 2.7 Гц, 1H), 7.08-7.01 (м, 1H), 6.83 (дд, J = 9.0, 4.8 Гц, 1H), 5.24 (кв, J = 7.2 Гц, 1H), 4.28-4.22 (м, 2H), 3.62-3.57 (м, 1H), 2.57 (с, 3H), 2.30-2.16 (м, 1H), 2.11-1.95 (м, 1H), 1.55 (т, J = 7.4 Гц, 6H)
276	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.36 (с, 1H), 7.28-7.22 (м, 2H), 7.19-7.16 (м, 2H), 7.03-6.95 (м, 2H), 6.91-6.88 (м, 1H), 6.09 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.39 (кв, J = 7.5 Гц, 1H), 4.41-4.35 (м, 1H), 4.24-4.17 (м, 1H), 3.77-3.72 (м, 1H), 2.44-2.39 (м, 1H), 2.28-2.24 (м, 1H), 1.68 (т, J = 6.9 Гц, 6H)
279	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.99 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.60 (с, 1H), 7.58-7.43 (м, 2H), 7.43-7.25 (м, 2H), 7.24-7.12 (м, 1H), 6.93 (т, J = 6.9 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.45 (с, 1H), 5.26-5.16 (м, 2H), 4.30-4.17 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.23-2.09 (м, 1H), 2.00-1.95 (м, 1H)
293	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.16 (д, J = 3.6 Гц, 1H), 7.60 (дд, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 7.40-7.29 (м, 2H), 6.99-6.89 (м, 2H), 6.83-6.79 (м, 1H), 6.24-6.22 (м, 1H), 5.36-5.33 (м, 1H), 4.34-4.28 (м, 1H), 4.19-4.11 (м, 1H), 3.79-3.74 (м, 1H), 2.46 (с, 3H), 2.39-2.30 (м, 1H), 2.23-2.07 (м, 1H), 1.72-1.58 (м, 6H)
294	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.27 (с, 1H), 7.58 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.42 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.01-6.90 (м, 2H), 6.84-6.80 (м, 1H), 6.31 (ушир.с, 1H), 5.39-5.34 (м, 1H), 4.36-4.30 (м, 1H), 4.24-4.17 (м, 1H), 3.79-3.75 (м, 1H), 2.63 (с, 3H), 2.42-2.36 (м, 1H), 2.22-2.16 (м, 1H), 1.64 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
295	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.37 (с, 1H), 7.53-7.51 (м, 3H), 7.26-7.23 (м, 1H), 7.02-6.95 (м, 1H), 6.92-6.89 (м, 1H), 6.06 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.43-5.37 (с, 1H), 4.42-4.35 (м, 1H), 4.24-4.17 (м, 1H), 3.77-3.70 (м, 1H), 2.47-2.41 (м, 1H), 2.27-2.22 (м, 1H), 1.68 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
296	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.37 (с, 1H), 7.53-7.51 (м, 3H), 7.00-6.93 (м, 2H), 6.88-6.83 (м, 1H), 6.04 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.43-5.37 (м, 1H), 4.38-4.33 (м, 1H), 4.26-4.12 (м, 1H), 3.76-3.71 (м, 1H), 1.68 (т, J = 6.9 Гц, 6H)
304	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.40 (с, 1H), 8.16 (с, 2H), 7.42 (т, J = 2.1 Гц, 1H), 7.03-6.93 (м, 2H), 6.88-6.83 (м, 1H), 6.06 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.48-5.32 (м, 1H), 4.39-4.33 (м, 1H), 4.24-4.18 (м, 1H), 3.76-3.69 (м, 1H), 2.46-2.39 (м, 1H), 2.29-2.18 (м, 1H), 1.72-1.68 (м, 6H)
305	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ : 8.37 (с, 1H), 7.66 (с, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.01-6.84 (м, 4H), 6.10 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 5.35 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 4.39-4.34 (м, 1H), 4.26-4.15 (м, 1H), 3.81-3.74 (м, 1H), 2.44-2.38 (м, 1H), 2.21-2.20 (м, 1H), 1.70-1.55 (м, 6H)
307	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.): δ 8.86 (с, 1H), 7.33-7.30 (м, 2H), 7.04-6.80 (м, 5H), 5.69 (с, 1H), 5.50-5.30 (м, 2H), 4.35-4.30 (м, 1H), 4.25-4.00 (м, 1H), 2.68 (с, 3H), 2.45-2.25 (м, 4H), 2.20-2.10 (м, 1H)
308	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.84 (с, 1H), 7.63 (с, 2H), 7.46 (с, 1H), 7.02- 6.78 (м, 4H), 5.68 (с, 1H), 5.45-5.31 (м, 2H), 4.37-4.30 (м, 1H), 4.21-4.07 (м, 1H), 2.66 (с, 3H), 2.45-2.30 (м, 4H), 2.20-2.10 (м, 1H)
322	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.52 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 8.32 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.70-7.60 (м, 1H), 7.40-7.20 (м, 2H), 7.05-6.95 (м, 1H), 6.93-6.87 (м, 1H), 6.20-6.00 (м, 1H), 5.45-5.30 (м, 1H), 4.45-4.35 (м, 1H), 4.30-4.15 (м, 1H), 3.83-3.74 (м, 1H), 2.71 (с, 3H), 2.52-2.37 (м, 1H), 2.30-2.15 (м, 1H), 1.75-1.65 (м, 6H)
344	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.23 (с, 1H), 7.14-6.91 (м, 4H), 6.90-6.75 (м, 1H), 6.10 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.45-5.31 (м, 1H), 4.45-4.32 (м, 1H), 4.30-4.10 (м, 1H), 3.85-3.65 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 2.44-2.30 (м, 1H), 2.24-2.17 (м, 1H), 1.67 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
345	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.23 (с, 1H), 7.28-7.20 (м, 2H), 7.10-7.00 (м, 2H), 6.99-6.93 (м, 1H), 6.90-6.87 (м, 1H), 6.11 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.40-5.30 (м, 1H), 4.40-4.34 (м, 1H), 4.24-4.15 (м, 1H), 3.85-3.74 (м, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.50-2.35 (м, 1H), 2.30-2.15 (м, 1H), 1.66 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
364	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.47 (с, 1H), 8.34-8.24 (м, 2H), 7.60 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.42 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 5.7 Гц, 1H), 6.55-6.40 (м, 1H), 5.47-5.40 (м, 1H), 4.49-4.41 (м, 1H), 4.40-4.25 (м, 1H), 3.82-3.70 (м, 1H), 2.64 (с, 3H), 2.50-2.25 (м, 2H), 1.68-1.64 (м, 6H)

527	(300 МГц ДМСО-d6, м.д.): δ 8.08 (с, 1H), 7.15-7.44 (м, 3H), 7.00-6.79 (м, 2H), 6.10 - 6.21 (м, 1H), 5.36 - 5.43 (м, 1H), 4.30 - 4.49 (м, 1H), 4.10 - 4.18 (м, 1H), 2.40-2.38 (м, 4H), 2.28-2.26 (м, 1H), 1.80 (ушир.с, 9H)
528	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.18 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.79 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.32 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.26-5.20 (м, 1H), 4.30-4.14 (м, 2H), 3.61-3.51 (м, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.22-2.17 (м, 1H), 2.08-2.01 (м, 1H), 1.59-1.56 (м, 6H)
A402	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.19 (д, J = 8.62 Гц, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.77 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.96 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 2.41 Гц, 1H), 7.36 (дд, J = 8.68, 2.47 Гц, 1H), 6.83 (д, J = 8.74 Гц, 1H), 4.81 (д, J = 8.62 Гц, 1H), 4.29 (д, J = 11.28 Гц, 1H), 3.72 - 3.76 (м, 1H), 3.48 - 3.58 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.54 (дд, J = 8.36, 7.10 Гц, 6H), 0.89 - 0.99 (м, 1H), 0.75 (дт, J = 9.03, 4.67 Гц, 1H), 0.66 - 0.72 (м, 1H), 0.59 - 0.66 (м, 1H)
A403	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 9.14 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.96 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.69 (т, J = 1.90 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 7.10 Гц, 1H), 7.18 (т, J = 7.69 Гц, 1H), 6.93 (т, J = 7.16 Гц, 1H), 6.80 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 5.19 - 5.29 (м, 1H), 4.65 (с, 2H), 4.18 - 4.33 (м, 2H), 3.57 - 3.66 (м, 1H), 2.13 - 2.27 (м, 1H), 1.97 - 2.13 (м, 1H), 1.55 (дд, J = 10.77, 6.97 Гц, 6H)
A404	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 9.18 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.66 (с, 1H), 7.84 (т, J = 1.90 Гц, 1H), 7.68 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.33 (д, J = 6.97 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.77 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.17 Гц, 1H), 6.80 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.21 - 5.27 (м, 1H), 4.25 - 4.31 (м, 1H), 4.18 - 4.25 (м, 1H), 3.58 (дт, J = 13.94, 6.97 Гц, 1H), 2.17 - 2.25 (м, 1H), 2.00 - 2.08 (м, 1H), 1.54 (дд, J = 11.79)
A406	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.15 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.34 (с, 1H), 7.66 - 7.71 (м, 2H), 7.57 - 7.64 (м, 1H), 7.31 (д, J = 6.97 Гц, 1H), 7.16 (т, J = 7.66 Гц, 1H), 6.91 (т, J = 7.15 Гц, 1H), 6.78 (д, J = 8.27 Гц, 1H), 5.19 - 5.25 (м, 1H), 4.18 - 4.30 (м, 2H), 3.35 - 3.61 (м, 3H), 2.56 - 2.66 (м, 1H), 2.15 - 2.32 (м, 1H), 2.01 - 2.09 (м, 1H), 1.51 - 1.59 (м, 6H)
A407	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.), δ 9.12 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.62 - 7.70 (м, 1H), 7.14 - 7.36 (м, 4H), 6.91 (т, J = 7.19 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.23 (ушир.д, J = 7.48 Гц, 1H), 4.17 - 4.32 (м, 2H), 3.51 - 3.62 (м, 1H), 2.03 - 2.39 (м, 5H), 1.57 - 1.54 (м, 6H)
A410	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.11 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.44 - 8.52 (м, 1H), 7.93 (м, 1H), 7.15 - 7.73 (м, 4H), 6.92 (м, 1H), 6.76 - 6.80 (м, 1H), 4.04 - 5.27 (м, 4H), 3.52 - 3.66 (м, 1H), 2.51 - 2.53 (м, 2H), 2.36 - 2.46 (м, 1H), 1.98 - 2.26 (м, 2H), 1.46 - 1.61 (м, 5H)
A411	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ м.д. 9.14 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 8.47 (с, 1H), 7.77 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.90 Гц, 1H), 7.37 (д, J = 7.73 Гц, 1H), 7.07 - 7.19 (м, 3H), 5.22 - 5.29 (м, 1H), 3.57 - 3.64 (м, 3H), 3.03 - 3.20 (м, 2H), 2.54 (с, 3H), 2.14 - 2.31 (м, 2H), 1.55 (ушир.д, J = 6.97 Гц, 3H), 1.52 (ушир.д, J = 6.97 Гц, 3H)
A412	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.10 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.40 (с, 1H), 6.77 - 7.76 (м, 9H), 5.19 - 5.28 (м, 1H), 3.55 - 4.66 (м, 5H), 2.00 - 2.49 (м, 2H), 1.52 - 1.56 (м, 6H)
A413	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.11 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.63 - 7.71 (м, 1H), 7.46 (м, 1H), 7.26 - 7.34 (м, 2H), 7.16 (т, J = 7.74 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 7.60 Гц, 1H), 5.23 (ушир.д, J = 7.73 Гц, 1H), 4.25 (м, 2H), 3.37 - 3.67 (м, 3H), 2.35 - 2.46 (м, 1H), 2.16 - 2.26 (м, 1H), 2.04 (ушир.с, 1H), 1.56 - 1.53 (м, 6H)
A414	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.15 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.54 (с, 1H), 7.78 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.90 Гц, 1H), 7.35 (д, J = 2.41 Гц, 1H), 7.22 (дд, J = 8.74, 2.66 Гц, 1H), 6.84 (д, J = 8.74 Гц, 1H), 5.23 (кв, J = 6.42 Гц, 1H), 3.88 - 4.34 (м, 2H), 3.60 (септ, J = 6.91 Гц, 1H), 2.55 (с, 3H), 1.94 - 2.24 (м, 2H), 1.55 (дд, J = 10.39, 6.97 Гц, 6H)
A415	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 9.35 (д, J = 8.62 Гц, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.57 - 7.85 (м, 7H), 5.52 (м, 1H), 3.57 - 3.81 (м, 3H), 2.53 - 2.69 (м, 4H), 1.55 - 1.50 (м, 7H)
A416	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.35 (д, J = 8.62 Гц, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.57 - 7.85 (м, 7H), 5.52 (м, 1H), 3.57 - 3.81 (м, 3H), 2.53 - 2.69 (м, 4H), 1.55 - 1.50 (м, 7H)

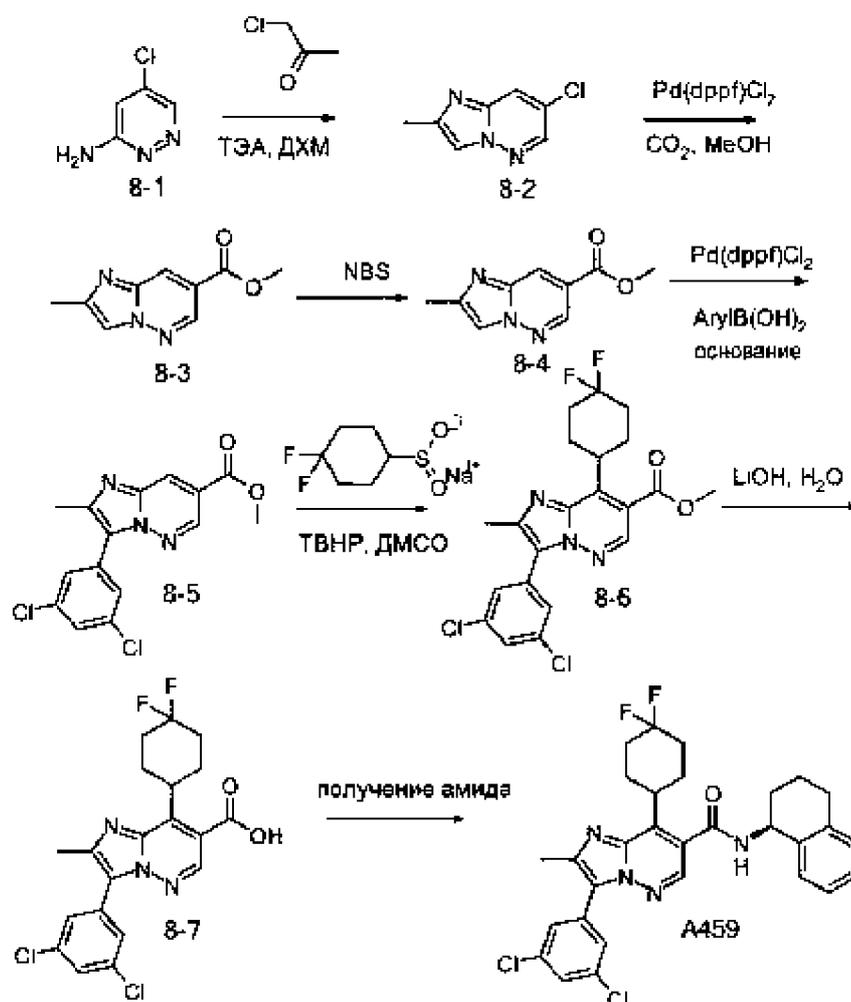
A417	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.37 (д, J = 8.36 Гц, 1H), 8.61 (с, 1H), 7.78 - 7.89 (м, 3H), 7.61 - 7.71 (м, 3H), 5.48 - 5.55 (м, 1H), 3.57 - 3.84 (м, 3H), 2.54 - 2.68 (м, 5H), 1.58 (д, J = 6.97 Гц, 3H), 1.54 (ушир.д, J = 6.84 Гц, 3H)
A418	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.37 (д, J = 8.36 Гц, 1H), 8.61 (с, 1H), 7.78 - 7.89 (м, 3H), 7.61 - 7.71 (м, 3H), 5.48 - 5.55 (м, 1H), 3.57 - 3.84 (м, 3H), 2.54 - 2.68 (м, 5H), 1.58 (д, J = 6.97 Гц, 3H), 1.54 (ушир.д, J = 6.84 Гц, 3H)
419	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.50 (с, 1H), 7.83 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 7.45 - 7.50 (м, 1H), 7.10 - 7.28 (м, 1H), 6.98 - 6.89 (м, 2H), 6.10 - 6.05 (м, 1H), 5.45 - 5.40 (м, 1H), 4.50 - 4.10 (м, 2H) 3.80-3.70 (м, 1H), 2.40-2.21 (м, 2H), 1.65-1.58 (м, 6H)
A419	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.17 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.67 - 7.78 (м, 3H), 5.28 - 5.35 (м, 1H), 3.58 (м, 1H), 2.68 - 2.80 (м, 2H), 2.52 - 2.55 (м, 3H), 1.51 - 2.16 (м, 10H)
A420	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.17 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.67 - 7.78 (м, 3H), 5.28 - 5.35 (м, 1H), 3.58 (м, 1H), 2.68 - 2.80 (м, 2H), 2.52 - 2.55 (м, 3H), 1.51 - 2.16 (м, 10H)
A423	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 11.72 - 12.10 (м, 1H), 9.07 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 5.21 (д, J = 6.72 Гц, 1H), 3.54 - 3.65 (м, 1H), 2.53 - 2.60 (м, 4H), 1.51 - 2.14 (м, 14H)
A424	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 11.72 - 12.10 (м, 1H), 9.07 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 5.21 (д, J = 6.72 Гц, 1H), 3.54 - 3.65 (м, 1H), 2.53 - 2.60 (м, 4H), 1.51 - 2.14 (м, 14H)
A425	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.42 (д, J = 7.86 Гц, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.67 - 7.81 (м, 5H), 5.45 (д, J = 6.46 Гц, 1H), 3.56 - 4.22 (м, 3H), 2.54 - 2.57 (м, 3H), 1.50 - 2.32 (м, 10H)
A426	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.42 (д, J = 7.86 Гц, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.67 - 7.81 (м, 5H), 5.45 (д, J = 6.46 Гц, 1H), 3.56 - 4.22 (м, 3H), 2.54 - 2.57 (м, 3H), 1.50 - 2.32 (м, 10H)
A428	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.02 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.67 - 7.80 (м, 1H), 7.67 (с, 1H), 5.40 (ушир.д, J = 2.66 Гц, 1H), 3.36 - 3.70 (м, 2H), 2.76 - 3.16 (м, 2H), 2.53 - 2.57 (м, 2H), 2.50 - 2.67 (м, 2H), 2.08 - 2.39 (м, 1H), 1.23 - 1.55 (м, 6H)
A429	400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.00 (т, J = 4.06 Гц, 2H), 8.38 (с, 1H), 7.76 (д, J = 1.77 Гц, 1H), 7.67 (с, 1H), 5.45 (д, J = 5.07 Гц, 1H), 3.60 - 3.77 (м, 1H), 2.72 - 3.47 (м, 4H), 2.53 - 2.56 (м, 2H), 2.34 - 2.46 (м, 1H), 1.42 - 1.58 (м, 6H)
A430	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.02 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.67 - 7.80 (м, 1H), 7.67 (с, 1H), 5.40 (ушир.д, J = 2.66 Гц, 1H), 3.36 - 3.70 (м, 2H), 2.76 - 3.16 (м, 2H), 2.53 - 2.57 (м, 2H), 2.50 - 2.67 (м, 2H), 2.08 - 2.39 (м, 1H), 1.23 - 1.55 (м, 6H)
A431	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.82 (br t, J = 5.39 Гц, 1H), 8.40 (с, 1H), 7.77 (д, J = 1.65 Гц, 2H), 7.66 - 7.73 (м, 1H), 7.20 (д, J = 8.36 Гц, 1H), 6.55 - 6.60 (ушир, 1H), 6.48 - 6.54 (ушир, 1H), 4.38 (ушир.д, J = 5.45 Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 3.50 (дт, J = 13.88, 6.88 Гц, 1H), 2.53 (с, 3H), 1.50 (д, J = 6.84 Гц, 6H)
A432	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.15 (д, J = 7.86 Гц, 1H), 8.62 (с, 1H), 7.62 - 7.82 (м, 5H), 6.98 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 5.26 (м, 1H), 3.77 - 4.43 (м, 2H), 3.34 - 3.70 (м, 1H), 2.33 - 2.43 (м, 1H), 1.98 - 2.31 (м, 2H), 1.55 (м, 6H)
A433	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.55 (д, J = 7.60 Гц, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 8.24 (м, 1H), 7.97 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 7.68 - 7.80 (м, 3H), 5.89 (д, J = 7.10 Гц, 1H), 3.70 - 4.29 (м, 3H), 2.53 - 2.57 (м, 3H), 1.45 - 1.54 (м, 6H)
A434	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.55 (д, J = 7.60 Гц, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 8.24 (м, 1H), 7.97 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 7.68 - 7.80 (м, 3H), 5.89 (д, J = 7.10 Гц, 1H), 3.70 - 4.29 (м, 3H), 2.53 - 2.57 (м, 3H), 1.45 - 1.54 (м, 6H)
A435	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.11 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.38 - 7.79 (м, 4H), 6.82 (д, J = 5.07 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 6.59 Гц, 1H), 3.36 - 3.67 (м, 1H), 2.53 - 2.62 (м, 5H), 1.52 - 2.14 (м, 10H)
A436	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.44 (с, 1 H), 8.05 (ушир.с, 1 H), 7.80 (ушир.с, 1 H), 7.77 (д, J = 1.90 Гц, 2 H), 7.68 (т, J = 1.84 Гц, 1 H), 3.56 - 3.67 (м, 1 H), 2.54 (с, 3 H), 1.53 (д, J = 6.97 Гц, 6 H)
A437	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.11 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.38 - 7.79 (м,

	4H), 6.82 (д, J = 5.07 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 6.59 Гц, 1H), 3.36 - 3.67 (м, 1H), 2.53 - 2.62 (м, 5H), 1.52 - 2.14 (м, 10H)
A438	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.32 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 8.42 (с, 1H), 8.10 - 8.17 (м, 3H), 7.64 - 7.83 (м, 1H), 7.21 - 7.31 (м, 2H), 5.66 - 5.77 (м, 1H), 4.93 (т, J = 9.4 Гц, 1H), 4.48 (м, 1H), 3.35 - 3.73 (м, 1H), 2.52 - 2.69 (м, 3H), 1.50 - 1.63 (м, 6H)
A439	400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.97 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 6.94 - 7.17 (м, 2H), 6.52 - 6.63 (м, 2H), 3.88 - 5.17 (м, 1H), 2.53 - 3.60 (м, 7H), 1.44 - 2.33 (м, 8H)
A440	400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.97 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 6.94 - 7.17 (м, 2H), 6.52 - 6.63 (м, 2H), 3.88 - 5.17 (м, 1H), 2.53 - 3.60 (м, 7H), 1.44 - 2.33 (м, 8H)
A441	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.94 (д, J = 8.36 Гц, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.66 - 7.80 (м, 3H), 6.87 - 7.36 (м, 2H), 5.09 - 5.17 (м, 1H), 3.37 - 3.78 (м, 1H), 2.53 - 2.77 (м, 5H), 2.23 - 2.41 (м, 1H), 1.51 - 2.09 (м, 9H)
A442	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.32 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 8.42 (с, 1H), 8.10 - 8.17 (м, 3H), 7.64 - 7.83 (м, 1H), 7.21 - 7.31 (м, 2H), 5.66 - 5.77 (м, 1H), 4.93 (т, J = 9.4 Гц, 1H), 4.48 (м, 1H), 3.35 - 3.73 (м, 1H), 2.52 - 2.69 (м, 3H), 1.50 - 1.63 (м, 6H)
A443	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 8.94 (д, J = 8.36 Гц, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.66 - 7.80 (м, 3H), 6.87 - 7.36 (м, 2H), 5.09 - 5.17 (м, 1H), 3.37 - 3.78 (м, 1H), 2.53 - 2.77 (м, 5H), 2.23 - 2.41 (м, 1H), 1.51 - 2.09 (м, 9H)
A445	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.21 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.66 - 7.78 (м, 3H), 7.30 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 6.51 (м, 1H), 6.47 (д, J = 2.15 Гц, 1H), 5.65 (ушир.д, J = 4.56 Гц, 1H), 4.81 (м, 1H), 4.40 (м, 1H), 3.56 - 3.74 (м, 4H), 2.52 - 2.55 (м, 3H), 1.50 - 1.59 (м, 6H)
A446	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.21 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.66 - 7.78 (м, 3H), 7.30 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 6.51 (м, 1H), 6.47 (д, J = 2.15 Гц, 1H), 5.65 (ушир.д, J = 4.56 Гц, 1H), 4.81 (м, 1H), 4.40 (м, 1H), 3.56 - 3.74 (м, 4H), 2.52 - 2.55 (м, 3H), 1.50 - 1.59 (м, 6H)
A447	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.28 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 7.43 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 7.24 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.94 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.87 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 5.72 - 5.80 (м, 1H), 4.80 (т, J = 9.19 Гц, 1H), 4.29 - 4.38 (м, 1H), 3.58 (м, 1H), 2.53 - 2.56 (м, 3H), 1.50 - 1.60 (м, 6H)
A448	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.20 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.67 - 7.80 (м, 3H), 5.21 - 5.27 (м, 1H), 4.28 - 4.43 (м, 2H), 3.58 (м, 1H), 2.52 - 2.67 (м, 3H), 2.00 - 2.45 (м, 2H), 1.52 (м, 6H)
A451	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.20 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.67 - 7.80 (м, 3H), 5.21 - 5.27 (м, 1H), 4.28 - 4.43 (м, 2H), 3.58 (м, 1H), 2.52 - 2.67 (м, 3H), 2.00 - 2.45 (м, 2H), 1.52 (м, 6H)
A452	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.02 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.78 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.84 Гц, 1H), 7.36 (д, J = 7.73 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.71 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.26 Гц, 1H), 6.76 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.32 (м, 1H), 3.52 - 3.62 (м, 1H), 2.52 - 2.58 (м, 3H), 2.21 (м, 1H), 1.80 - 1.89 (м, 1H), 1.23 - 1.61 (м, 12H)
A453	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.28 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 7.43 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 7.24 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.94 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.87 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 5.72 - 5.80 (м, 1H), 4.80 (т, J = 9.19 Гц, 1H), 4.29 - 4.38 (м, 1H), 3.58 (м, 1H), 2.53 - 2.56 (м, 3H), 1.50 - 1.60 (м, 6H)
A454	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.17 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.54 (с, 1H), 7.78 (д, J = 1.77 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.90 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 7.36 (дд, J = 7.86, 1.52 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 1.52 Гц, 1H), 5.30 (кв, J = 6.67 Гц, 1H), 4.24 - 4.39 (м, 2H), 3.50 - 3.65 (м, 1H), 2.55 (с, 3H), 2.15 - 2.31 (м, 1H), 1.99 - 2.15 (м, 1H), 1.54 (дд, J = 11.09, 6.91 Гц, 6H)
A455	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.41 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.27 - 8.42 (м, 2H), 7.66 - 7.79 (м, 4H), 5.82 - 5.90 (м, 1H), 4.93 (т, J = 9.38 Гц, 1H), 3.61 - 4.54 (м, 1H), 2.53 - 2.58 (м, 3H), 1.48 - 1.53 (м, 3H), 1.45 - 1.51 (м, 4H)
A456	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.41 (д, J = 7.35 Гц, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.27 - 8.42 (м, 2H), 7.66 - 7.79 (м, 4H), 5.82 - 5.90 (м, 1H), 4.93 (т, J = 9.38 Гц, 1H), 3.61 - 4.54 (м,

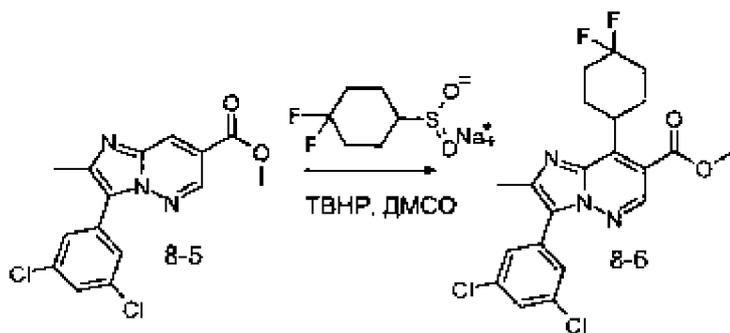
	1H), 2.53 - 2.58 (м, 3H), 1.48 - 1.53 (м, 3H), 1.45 - 1.51 (м, 4H)
A457	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.33 (д, J = 7.10 Гц, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 7.48 (с, 1H), 7.20 - 7.28 (м, 1H), 6.90 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 5.73 (ушир.д, J = 5.20 Гц, 1H), 4.85 (т, J = 9.25 Гц, 1H), 4.43 (м, 1H), 3.35 - 3.63 (м, 1H), 2.53 - 2.56 (м, 3H), 1.50 - 1.53 (м, 6H)
A458	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.33 (д, J = 7.10 Гц, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.66 - 7.79 (м, 3H), 7.48 (с, 1H), 7.20 - 7.28 (м, 1H), 6.90 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 5.73 (ушир.д, J = 5.20 Гц, 1H), 4.85 (т, J = 9.25 Гц, 1H), 4.43 (м, 1H), 3.35 - 3.63 (м, 1H), 2.53 - 2.56 (м, 3H), 1.50 - 1.53 (м, 6H)
A472	(400 МГц, ДМСО-d6, м.д.) δ 9.02 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.78 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.84 Гц, 1H), 7.36 (д, J = 7.73 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.71 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.26 Гц, 1H), 6.76 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.32 (м, 1H), 3.52 - 3.62 (м, 1H), 2.52 - 2.58 (м, 3H), 2.21 (м, 1H), 1.80 - 1.89 (м, 1H), 1.23 - 1.61 (м, 12H)
560	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 8.35 (с, 1H), 7.51 (с, 2H), 7.65 (с, 1H), 7.29-7.21 (м, 2H), 7.01-6.84 (м, 3H), 6.20 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.08-6.07 (м, 1H), 5.40 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 4.39-4.34 (м, 1H), 4.21-4.15 (м, 1H), 3.71-3.64 (м, 1H), 2.44-2.39 (м, 1H), 2.26-2.20 (м, 1H), 1.65-1.54 (м, 6H)

Пример получения 3: Соединения A400, A401, A405 и A459 были получены согласно Схеме 8, где реакции были адаптациями известных реакций из литературных источников. Например, см. Campbell, Alison N. et al. *Organic Process Research & Development* (2013), 17(2), 273-281 и Stanovnik, B. et al., *Tetrahedron* (1967), 23(6), 2739-46.

Схема 8



Описание ключевой стадии: Синтез метил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (8-6)



В смесь 90 мг (0.3 ммоль) метил 3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (8-5) в 5 мл ДМСО добавляли 200 мг (1.0 ммоль) сульфината цинка, и раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям 185 мкл (1 ммоль) 2-метил-проп-2-ил-гидропероксида (ТВНР), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и упаривали. Полученную смесь упаривали, очишали методом колоночной хроматографии (силикагель; СуН/EtOAc) и упаривали растворители в вакууме, получая 900 мг (74%) продукта в виде желтого масла. (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9.11 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 8.52 (с, 1 Н), 7.76 (д, $J = 1.77$ Гц, 2 Н), 7.66 - 7.71 (м, 1 Н), 7.39 (д, $J = 7.35$ Гц, 1 Н), 7.18 (т, $J = 7.73$ Гц, 1 Н), 6.89 - 6.95 (м, 1 Н), 6.80 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 5.23 - 5.30 (м, 1 Н), 4.18 - 4.33 (м, 2 Н), 2.61 - 2.80 (м, 3 Н), 2.53 (с, 3 Н), 2.30 - 2.39 (м, 1 Н), 2.09 - 2.30 (м, 3 Н), 1.73 - 1.94 (м, 4 Н).

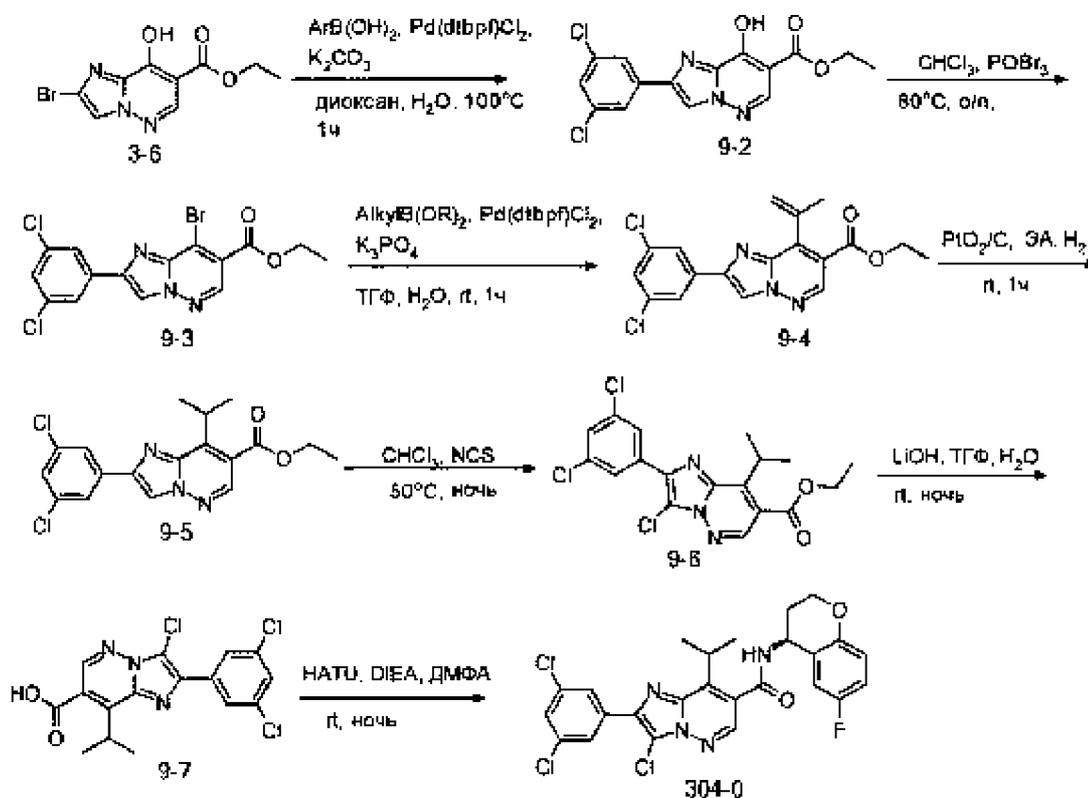
Превращение соединения 8-6 в продукт проводили как показано на Схеме 4 путем гидролиза метилового эфира до карбоновой кислоты, с последующим каплингом кислоты с целевым амином.

Как указано выше, соединения А400, А401 и А405 получали аналогично способу, представленному на Схеме 8.

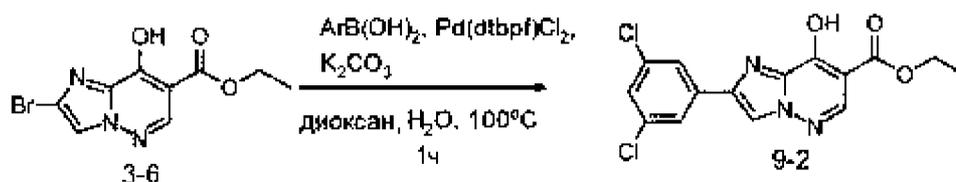
Соед.	¹ H ЯМР спектры
А400	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9.12 (д, $J = 7.98$ Гц, 1 Н) 8.69 (с, 1 Н), 7.79 (д, $J = 1.90$ Гц, 2 Н), 7.71 - 7.75 (м, 1 Н), 7.34 (д, $J = 7.73$ Гц, 1 Н), 7.18 (т, $J = 7.67$ Гц, 1 Н), 6.92 (т, $J = 7.09$ Гц, 1 Н), 6.80 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 5.14 - 5.22 (м, 1 Н), 4.24 - 4.34 (м, 1 Н), 4.13 - 4.24 (м, 1 Н), 2.67 (дт, $J = 3.68, 1.84$ Гц, 1 Н), 2.56 (с, 3 Н), 2.27 (т, $J = 19.33$ Гц, 3 Н), 2.10 - 2.21 (м, 1 Н), 1.96 - 2.08 (м, 1 Н)
А401	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9.34 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 8.84 (с, 1 Н), 7.80 (д, $J = 1.90$ Гц, 2 Н), 7.74 - 7.77 (м, 1 Н), 7.33 (д, $J = 7.10$ Гц, 1 Н), 7.19 (т, $J = 7.10$ Гц, 1 Н), 6.93 (т, $J = 7.03$ Гц, 1 Н), 6.81 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 5.16 - 5.23 (м, 1 Н), 4.23 - 4.33 (м, 1 Н), 4.14 - 4.23 (м, 1 Н), 2.58 (с, 3 Н), 2.16 - 2.27 (м, 1 Н), 1.98 - 2.07 (м, 1 Н)
А405	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9.29 (д, $J = 7.98$ Гц, 1 Н), 8.77 (с, 1 Н), 7.80 (д, $J = 1.90$ Гц, 2 Н), 7.73 (д, $J = 1.90$ Гц, 1 Н), 7.60 (т, $J = 52.00$ Гц, 1 Н), 7.36 (д, $J = 6.97$ Гц, 1 Н), 7.16 - 7.21 (м, 1 Н), 6.92 (тд, $J = 7.45, 1.08$ Гц, 1 Н), 6.81 (д, $J = 8.11$ Гц, 1 Н), 5.19 - 5.25 (м, 1 Н), 4.19 - 4.31 (м, 2 Н), 2.58 (с, 3 Н), 2.15 - 2.24 (м, 1 Н), 2.03 - 2.11 (м, 1 Н)

Пример получения 4: Пример 304-0 получали согласно изображенной ниже Схеме 9. Аналогично, соединение 321 квалифицированный специалист в данной области может получить сходным образом.

Схема 9

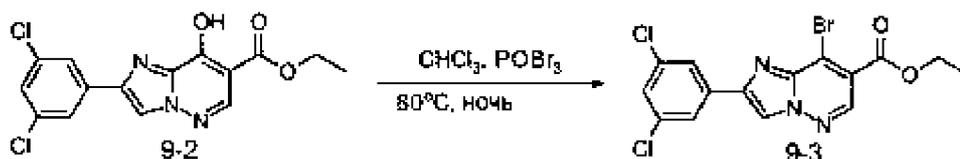


1. Синтез этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (9-2)



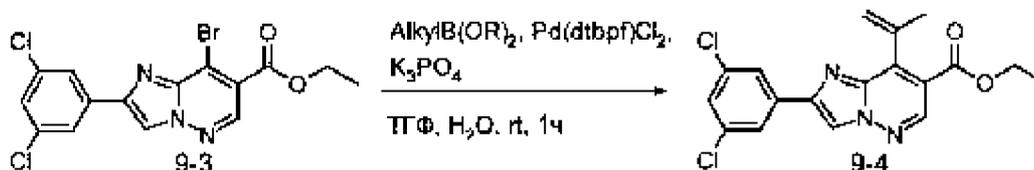
В 500-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (3-6, 2.0 г, 0.007 ммоль, 1.0 экв.), 3,5-дихлорфенилбороновую кислоту (1.6 г, 0.008 ммоль, 1.2 экв.), K_2CO_3 (2.1 г, 0.015 ммоль, 2.2 экв.), диоксан (100.0 мл), H_2O (20.0 мл), Pd(dtbpf)Cl_2 (0.27 г, 0.000 ммоль, 0.06 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 100°C на масляной бане. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл воды. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Получали 2.1 г (85.3%) этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (9-2) в виде не совсем белого твердого вещества. (ES, m/z): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Синтез этил 8-бром-2-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-3)



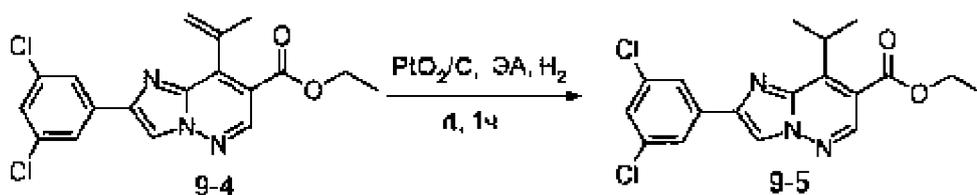
В 100-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (9-2, 2.0 г, 5.7 ммоль, 1.0 экв.), CHCl_3 (25.0 мл), POBr_3 (8.14 г, 28.4 ммоль, 5.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа в течение ночи при 80°C . Результирующую смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток разбавляли добавлением 50 мл воды. Значение pH раствора довели до 7~8 добавлением Na_2CO_3 (насыщ.раствор). Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Получали 810 мг (34.4%) этил 8-бром-2-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-3) в виде не совсем белого твердого вещества. (ES, m/z): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. Синтез этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-4)



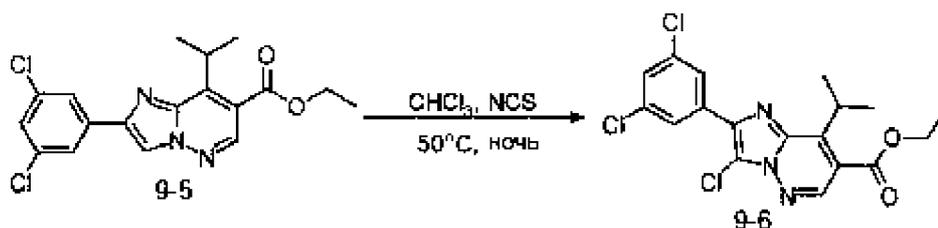
В 50-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 8-бром-2-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (9-3, 1800.0 мг, 4.4 ммоль, 1.0 экв.), K_3PO_4 (2761.5 мг, 13.0 ммоль, 3.0 экв.), ТГФ (20.0 мл), H_2O (5.0 мл), $\text{Pd}(\text{dtbbpf})\text{Cl}_2$ (282.6 мг, 0.4 ммоль, 0.1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (801.6 мг, 4.8 ммоль, 1.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Получали 0.55 г (33.7%) этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-4) в виде не совсем белого твердого вещества. (ES, m/z): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. Синтез этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-5)



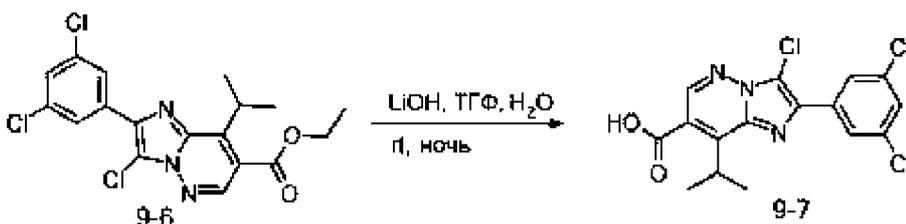
В 50-миллилитровую круглодонную колбу, продуваемую и заполненную водородом, помещали этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (9-4, 500.0 мг, 1.3 ммоль, 1.0 экв.), этилацетат (10.0 мл), PtO₂ (100.0 мг, 0.4 ммоль, 0.3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали. Получали 450 мг (82.4%) этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (9-5). (ES, m/z): 378 [M+H]⁺.

5. Синтез этил 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-6)



В 20-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (9-5, 100.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), CHCl₃ (5.0 мл), NCS (38.8 мг, 0.3 ммоль, 1.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Результирующую смесь упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью ЭА/ПЭ (1/20). Получали 106.6 мг (97.7%) этил 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (9-6) в виде не совсем белого твердого вещества. (ES, m/z): 412 [M+H]⁺.

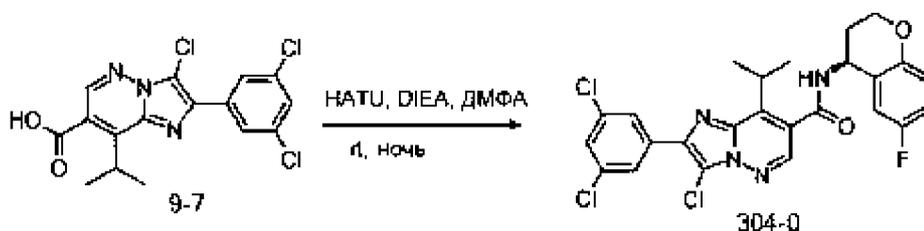
6. Синтез 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты (9-7)



В 20-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную

атмосферу пропуская азот, помещали этил 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (9-6, 95.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (5.0 мл), H₂O (1.0 мл), LiOH (27.6 мг, 1.2 ммоль, 5.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 3~4 добавлением HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x10 мл этилацетата, органические слои объединяли. Органическую фазу сушили в термошкафу при пониженном давлении и упаривали. Получали 78 мг (88.1%) 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (9-7) в виде не совсем белого твердого вещества. (ES, *m/z*): 384 [M+H]⁺.

7. Синтез 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (Соединение 304-0)



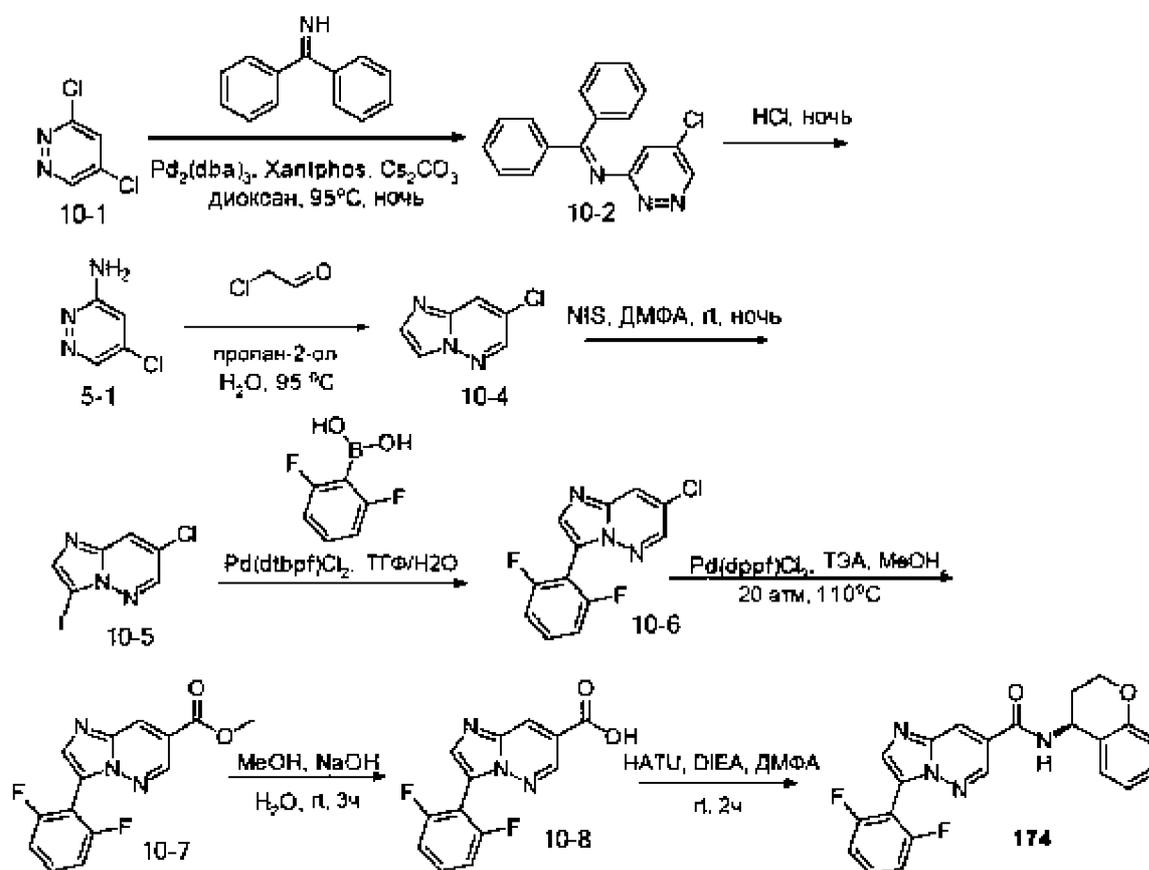
В 20-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропуская азот, помещали (4S)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин дигидрохлорид (51.0 мг, 0.2 ммоль, 1.2 экв.), 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (9-7, 68.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (5.0 мл), DIEA (45.7 мг, 0.35 ммоль, 2.0 экв.), HATU (100.8 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ACN:H₂O = 72 с повышением до ACN:H₂O = 95 в течение 7 минут; Детектор: 254 нм. Получали 67.7 мг (71.7%) 3-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (304-0) в виде не совсем белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 8.36 (с, 1H), 7.83 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.45 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.02-6.93 (м, 2H), 6.87-6.83 (м, 1H), 6.06 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.41 (т, J = 5.7 Гц, 1H), 4.38-4.32 (м, 1H), 4.24-4.16 (м, 1H), 3.73 (т, J = 6.9 Гц, 1H), 2.45-2.40 (м, 1H), 2.24-2.18 (м, 1H), 1.68-1.64 (м, 6H).

Соединение 321: (300 МГц, Хлороформ-*d*, м.д.): δ 8.27 (с, 1H), 7.76-7.60 (м, 2H), 7.35-7.30 (м, 1H), 7.28-7.20 (м, 1H), 7.20-7.03 (м, 4H), 7.03-6.80 (м, 3H), 6.20-5.90 (м, 1H), 5.50-5.25 (м, 1H), 4.45-4.30 (м, 1H), 4.30-4.10 (м, 1H), 3.80-3.65 (м, 1H), 2.55-2.35 (м, 1H),

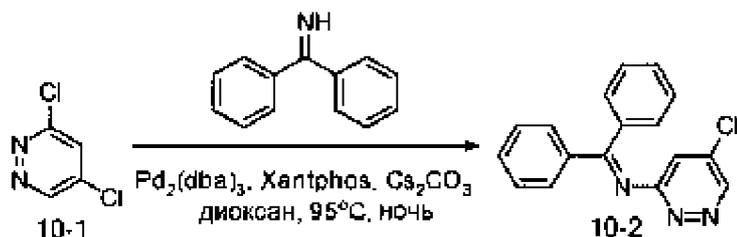
2.33-2.15 (м, 1H), 1.72 (т, J = 6.3 Гц, 6H).

Пример получения 5: Пример 174 получали согласно Схеме 10:

Схема 10

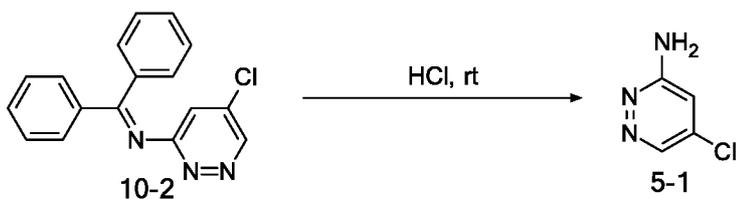


1. Синтез N-(5-хлорпиридазин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин (10-2)



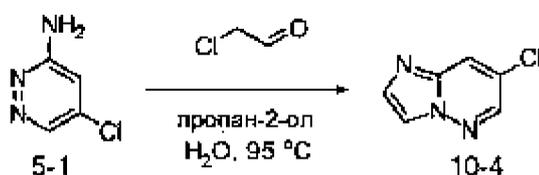
В 40-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали 3,5-дихлорпиридазин (10-1, 500.0 мг, 3.4 ммоль, 1.0 экв.), дифенилметанимин (675.2 мг, 3.7 ммоль, 1.1 экв.), XantPhos (69.9 мг, 0.12 ммоль, 0.04 экв.), Pd₂(dba)₃ (34.7 мг, 0.06 ммоль, 0.02 экв.), Cs₂CO₃ (2187.1 мг, 6.7 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 90°C на масляной бане. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Результирующую смесь упаривали. Получали 3 мл (30.4%) N-(5-хлорпиридазин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (10-2) в виде коричневого масла.

2. Синтез 5-хлорпиридазин-3-амина



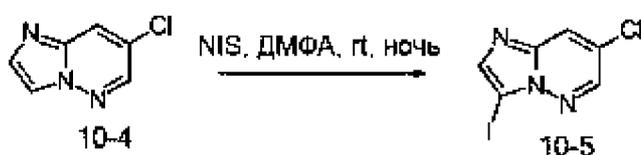
В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали N-(5-хлорпиридазин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин (10-2, 10.0 мл), HCl (3M) (15.0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 7 добавлением NaHCO₃. Результирующую смесь упаривали. Получали 15 мл 5-хлорпиридазин-3-амина (5-1) в виде коричневого масла.

3. Синтез 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (10-4)



В 250-миллилитровую круглодонную колбу помещали 5-хлорпиридазин-3-амин (5-1, 15.00 мл), хлорацетальдегид (17.5 мл), H₂O (17.5 мл), i-PrOH (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 95 °C на масляной бане. Результирующую смесь упаривали. Значение pH раствора доводили до 9 добавлением NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата, органический слой промывали 3x50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (2:3). Получали 2.2 г (12.4%) 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (10-4) в виде желтого масла.

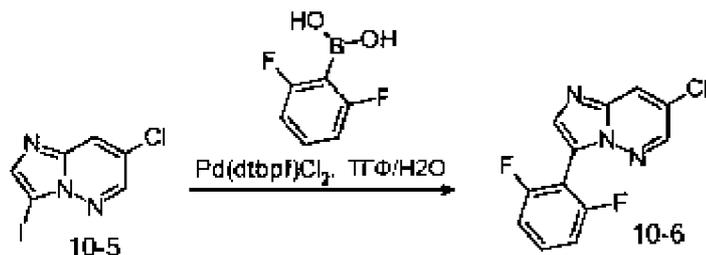
4. Синтез 7-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазина (10-5)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (1.0 г, 7.0 ммоль, 1.0 экв.), NIS (2.2 г, 10.0 ммоль, 1.5 экв.), ДМФА (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (2:1). Получали 800 мг (43.9%) 7-хлор-3-иодимидазо[1,2-

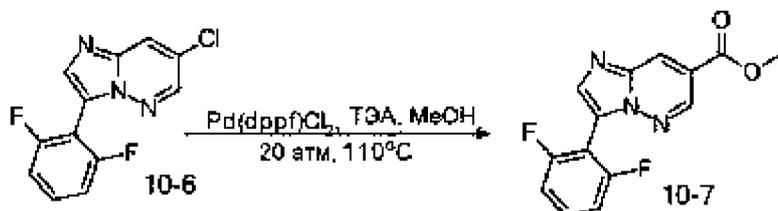
b]пиридазина в виде желтого масла.

5. Синтез 7-хлор-3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазина (10-6)



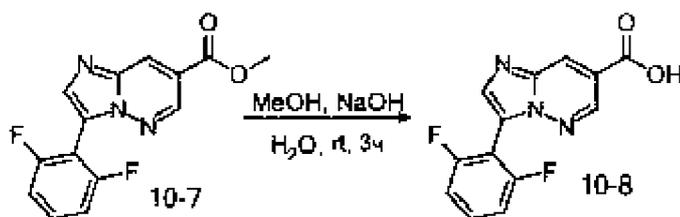
В 40-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали 7-хлор-3-идимидазо[1,2-b]пиридазин (10-5, 400.0 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв.), 2,6-дифторфенилбороновую кислоту (452.0 мг, 2.9 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (93.3 мг, 0.14 ммоль, 0.1 экв.), K₃PO₄ (911.4 мг, 4.3 ммоль, 3.0 экв.), TGF (10 мл), H₂O (2.5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 150 мг (39.4%) 7-хлор-3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазина (10-6) в виде белого твердого вещества.

6. Синтез метил 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (10-7)



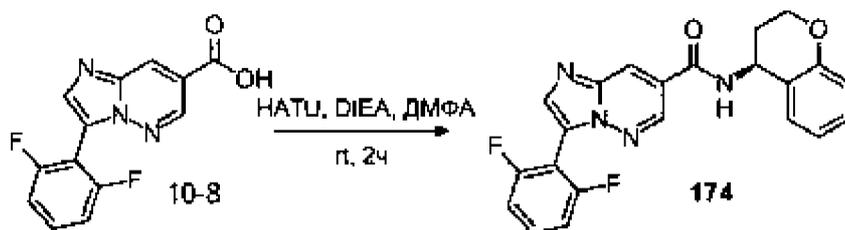
В 50-миллилитровый автоклав помещали 7-хлор-3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин (10-6) 130.0 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (35.8 мг, 0.05 ммоль, 0.1 экв.), TGA (148.6 мг, 1.5 ммоль, 3.0 экв.), CO (20 атм), MeOH (10.00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 110°C на масляной бане. Результирующую смесь упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 95 мг (67.1%) метил 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (10-7) в виде белого твердого вещества.

7. Синтез 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (10-8)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали метил 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (10-7, 85.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), NaOH (58.7 мг, 1.5 ммоль, 5.0 экв.), MeOH (9 мл), H₂O (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли добавлением 20 мл воды. Значение pH раствора довели до 3-4 добавлением HCl (3 моль/л). Раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Получали 65 мг (80.4%) 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (10-8) в виде белого твердого вещества.

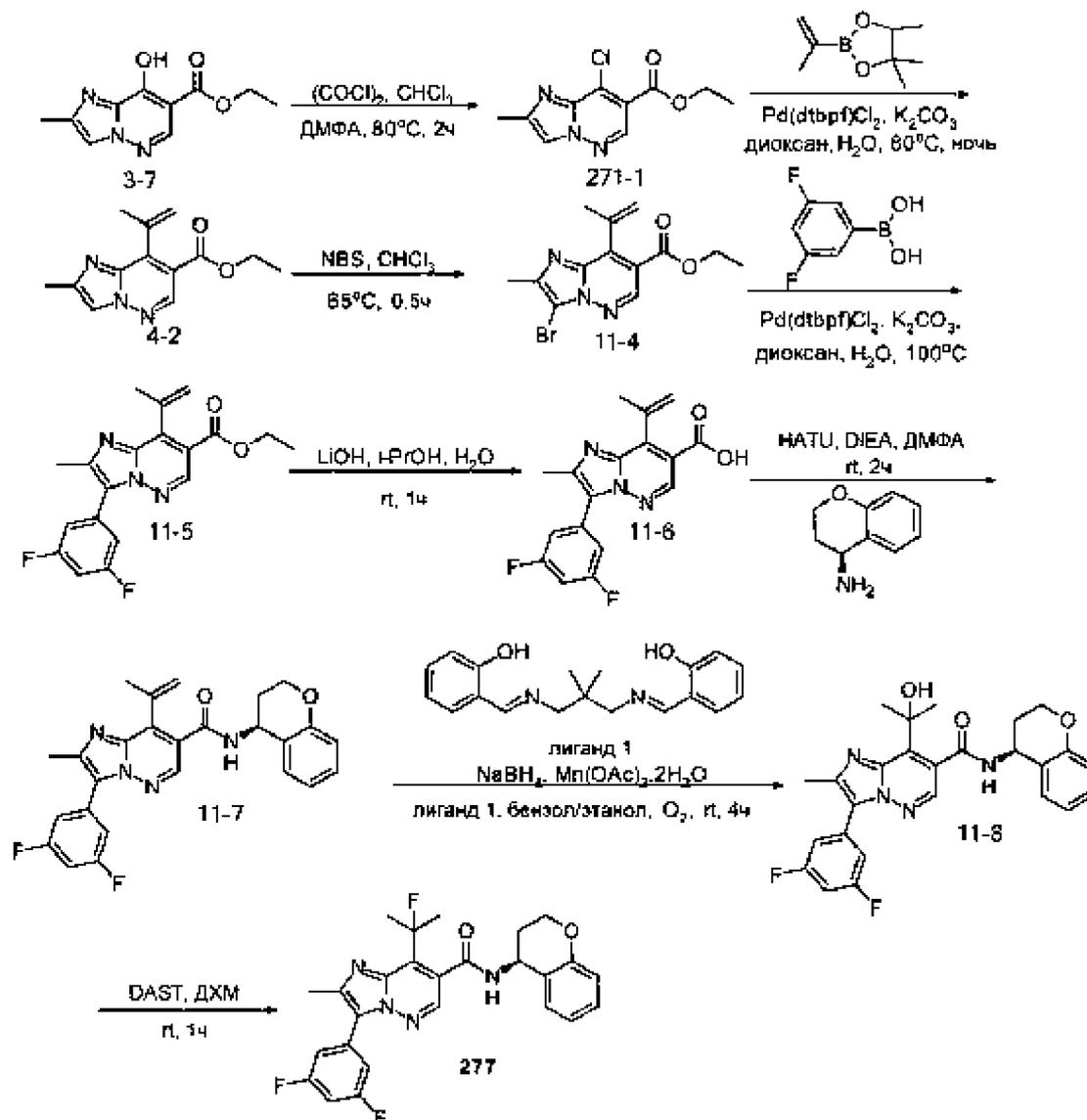
8. Синтез 3-(2,6-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (Соединение 174)



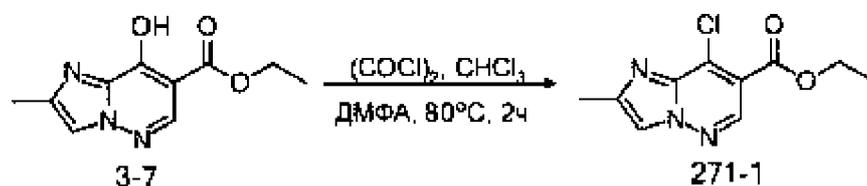
В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали 3-(2,6-дифторфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (10-8, 60.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (48.8 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.), HATU (165.79 мг, 0.436 ммоль, 2 экв.), DIEA (84.5 мг, 0.6 ммоль, 3.0 экв.), DMF (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Waters-2767): Колонка: X-bridge RP18, 5 мкм, 19*100 мм; подвижная фаза: 0.03% аммиака в воде и CH₃CN (от 30% CH₃CN до 70% в течение 15 минут); Детектор: УФ 254 нм. Получали 19.4 мг (21.9%) 3-(2,6-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (174) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 8.95 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.55-7.45 (м, 1H), 7.25-7.24 (м, 1H), 7.17-7.08 (м, 4H), 6.91-6.81 (м, 2H), 5.43-5.39 (м, 1H), 4.35-4.25 (м, 2H), 2.41-2.31 (м, 1H), 2.28-2.21 (м, 1H).

Пример получения 6: Пример 277 получали согласно изображенной ниже Схеме 11:

Схема 11



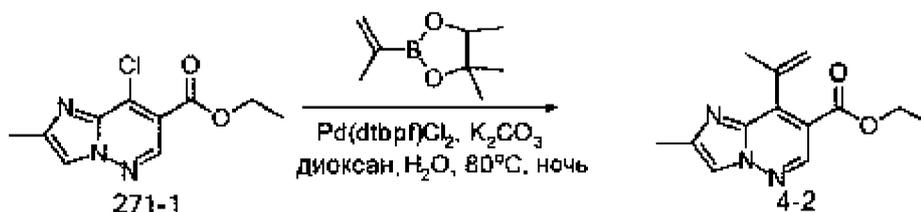
1. Синтез этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (271-1)



В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали этил 8-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилат (3-7, 2.8 г, 12.6 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (8.0 мкл, 103.4 ммоль, 8.2 экв.), CHCl_3 (55.0 мл). Затем по каплям добавляли $(\text{COCl})_2$ (8.0 г, 63.1 ммоль, 5.0 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C . Результирующую смесь упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: 0.1% муравьиной кислоты в воде и

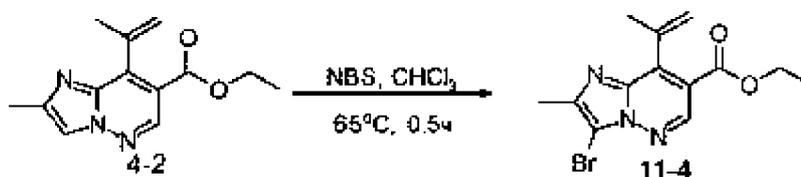
CH₃CN (10% CH₃CN с повышением до 70% в течение 12 минут). Детектор: УФ 254 нм, 220 нм. Получали 537 мг (17.2%) этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (271-1) в виде желтого твердого вещества.

2. Синтез этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-2)



В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (271-1, 480.0 мг, 2.0 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (19.0 мл), H₂O (4.8 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (673.1 мг, 4.0 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (130.5 мг, 0.20 ммоль, 0.1 экв.), K₂CO₃ (553.6 мг, 4.0 ммоль, 2.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Смесь разбавляли добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл этилацетата, органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 2x20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (0-20%). Получали 370 мг (73.0%) этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (4-2) в виде коричневого твердого вещества.

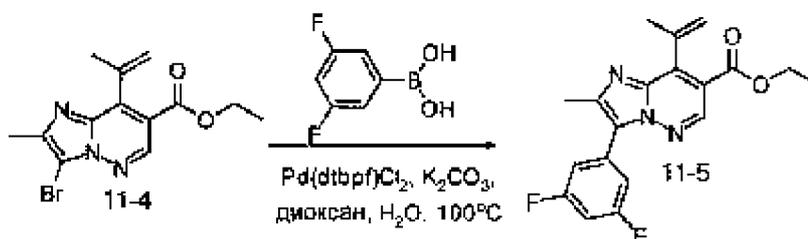
3. Синтез этил 3-бром-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (11-4)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали этил 2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-2, 370.0 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.), CHCl₃ (7.0 мл, 86.8 ммоль), NBS (295.3 мг, 1.7 ммоль, 1.1 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут при 65°C. Полученный раствор разбавляли добавлением 20 мл воды. Раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 2x20 мл воды. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом магния и упаривали. Получали 491 мг (95.4%) этил 3-бром-2-метил-

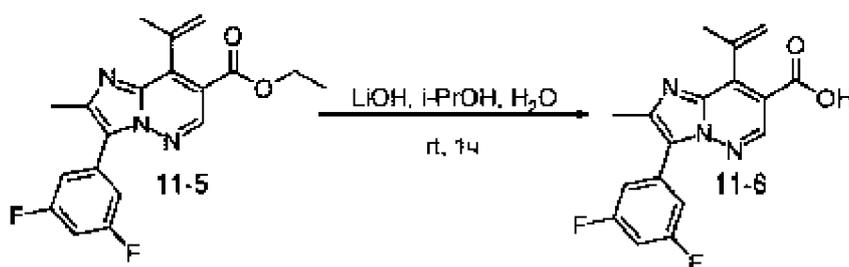
8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (11-4) в виде коричневого твердого вещества.

4. Синтез этил 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (11-5)



В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 3-бром-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (11-4, 490.0 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (10.0 мл), H₂O (2.5 мл), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (477.4 мг, 3.0 ммоль, 2.0 экв.), K₂CO₃ (626.7 мг, 4.535 ммоль, 3.0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (98.5 мг, 0.15 ммоль, 0.1 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут при 100°C. Полученный раствор разбавляли добавлением 10 мл воды. Раствор экстрагировали 2x50 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (0-15%). Получали 442 мг (80.2%) этил 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (11-5) в виде желто-зеленого твердого вещества.

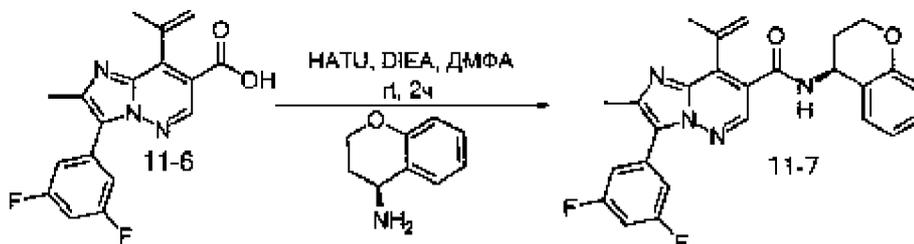
5. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (11-6)



В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали этил 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (11-5, 440.0 мг, 1.2 ммоль, 1.0 экв.), *i*-PrOH (15.0 мл), H₂O (8.0 мл), LiOH·H₂O (155.0 мг, 3.7 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали. Значение pH раствора довели до 3 добавлением HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали.

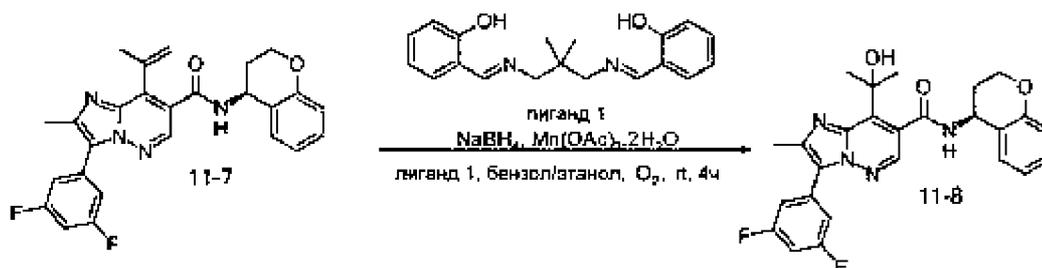
Получали 401 мг (89.0%) 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (11-6) в виде желтого твердого вещества.

6. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (11-7)



В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали 3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (11-6, 400.0 мг, 1.2 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (12.0 мл), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (362.4 мг, 2.4 ммоль, 2.0 экв.), DIEA (471.0 мг, 3.6 ммоль, 3.0 экв.), HATU (692.8 мг, 1.8 ммоль, 1.5 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: 0.1% NH_4HCO_3 в воде и CH_3CN (30% CH_3CN с повышением до 80% в течение 10 минут). Детектор: УФ 254 нм, 220 нм. Получали 520 мг (92.0%) 3-(3,5-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (11-7) в виде зеленого твердого вещества.

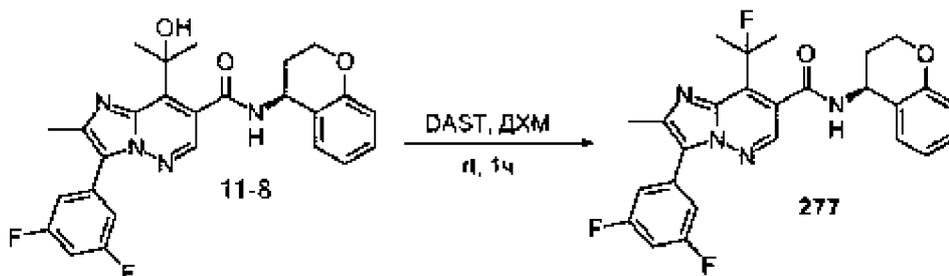
7. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (11-8)



В 50-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали 3-(3,5-дифторфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (11-7, 200.0 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), этанол (8.0 мл), толуол (8.0 мл), NaBH_4 (32.9 мг, 0.9 ммоль, 2.0 экв.), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9.3 мг, 0.03 ммоль, 0.08 экв.), 2-[(1*E*)-([3-(*E*)-[(2-гидроксифенил)метилиден]амино)-2,2-диметилпропил]имино)метил]фенол (10.8 мг, 0.03 ммоль, 0.08 экв.). В полученную смесь подавали O_2 (газ). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли добавлением 10 мл воды. Раствор

экстрагировали 2x20 мл этилацетата, органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 2 x20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Получали 250 мг (неочищенный продукт) 3-(3,5-дифторфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (11-8) в виде желтого масла.

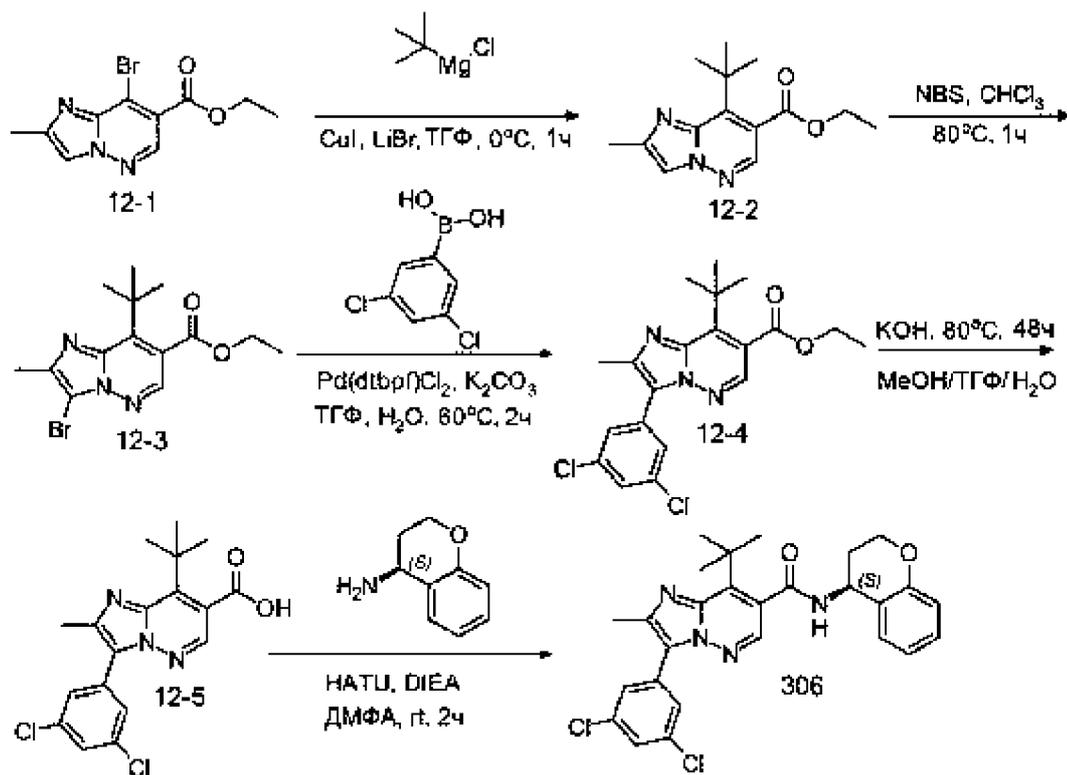
8. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(2-фторпропан-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (Соединение 277)



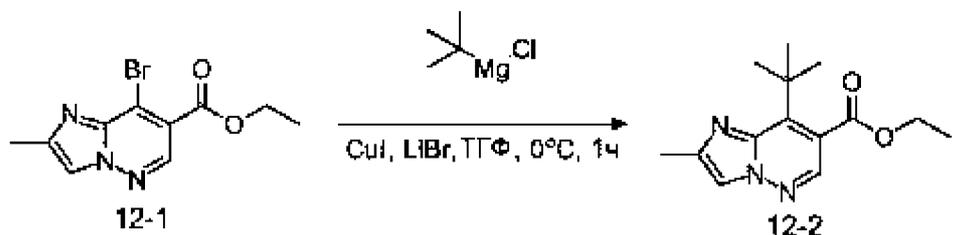
В 25-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали 3-(3,5-дифторфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (11-8, 200.0 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10.0 мл). Затем по каплям добавляли DAST (134.7 мг, 0.8 ммоль, 2.0 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: С18 силикагель; подвижная фаза: 0.1% ТФУК в воде и СН₃CN (50% СН₃CN с повышением до 100% в течение 10 минут). Детектор: УФ 254 нм, 220 нм. Получали 9.5 мг (4.6%) 3-(3,5-дифторфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(2-фторпропан-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (277) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 8.26 (с, 1H), 7.35-7.33 (м, 1H), 7.29-7.19 (м, 3H), 6.98-6.85 (м, 3H), 5.94 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.32-5.29 (м, 1H), 4.38-4.33 (м, 1H), 4.23-4.18 (м, 1H), 2.62 (с, 3H), 2.40-2.24 (м, 2H), 2.15 (д, J = 6.3 Гц, 3H), 2.08 (д, J = 6.3 Гц, 3H).

Пример получения 7: Соединения 306, 297, 298, 298-0, 299, 299-0, 418, 420, 523, 524, 525, 526, 571, 572, 573, 574, А472 можно получить способом, изображенным ниже на Схеме 12.

Схема 12



1. Синтез 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (12-2)



В перемешиваемую смесь этил 8-бром-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-1, 30.0 г, 105.6 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (750.00 мл) добавляли LiBr (6.9 г, 791.9 ммоль, 7.5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. В полученную смесь добавляли CuI (150.8 г, 791.9 ммоль, 7.5 экв.) порциями в течение 30 минут при 0°C. Результирующую смесь перемешивали еще 30 минут при 0°C. В полученную смесь добавляли трет-бутил(хлор)магний (310.5 мл, 527.9 ммоль, 5.0 экв.) по каплям в течение 1 часа при 0°C. Результирующую смесь перемешивали ещё 5 минут при 0°C. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (400 мл) при 0°C. Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Результирующую смесь этил 8-трет-бутил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-2, 33 г, неочищенный) использовали в следующей стадии напрямую без

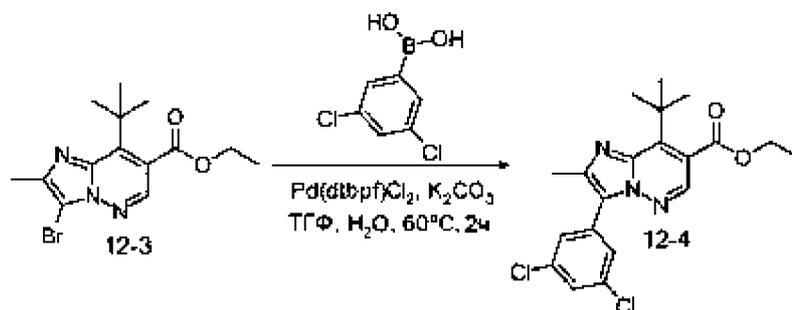
дополнительной очистки.

2. Синтез этил 3-бром-8-трет-бутил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-3)



В перемешиваемый раствор этил 8-трет-бутил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-2, 28.0 г, 107.1 ммоль, 1.0 экв.) в CHCl_3 (300.0 мл) добавляли NBS (19.0 г, 107.1 ммоль, 1.0 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение 1 часа при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (3:1), получая этил 3-бром-8-трет-бутил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (12-3, 29.5 г, 80.9%) в виде желтого твердого вещества.

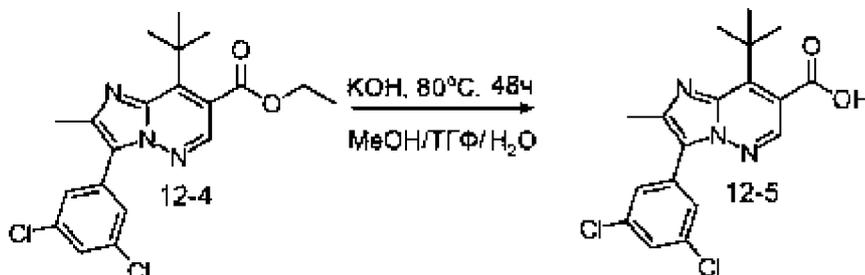
Синтез этил 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-4)



В перемешиваемую смесь этил 3-бром-8-трет-бутил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (12-3, 26.0 г, 76.4 ммоль, 1.0 экв.) и 3,5-дихлорфенилбороновой кислоты (14.5 г, 76.4 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (240.0 мл) и H_2O (60.0 мл) добавляли K_2CO_3 (31.7 г, 229.2 ммоль, 3.0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (4980.7 мг, 7.6 ммоль, 0.1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Результирующую смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный остаток разбавляли добавлением воды (800 мл). Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

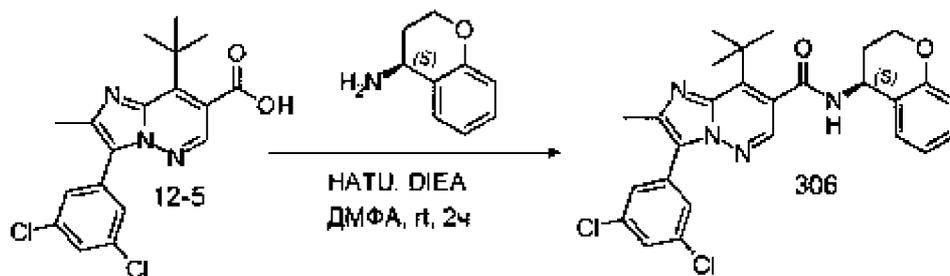
ПЭ/EtOAc (8:1), получая этил 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (12-4, 19 г, 61.2%) в виде не совсем белого твердого вещества.

3. Синтез 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (12-5)



В 250-миллилитровую круглодонную колбу помещали этил 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (12-4, 18.0 г, 44.3 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (100.0 мл, 344.3 ммоль, 28.0 экв.), ТГФ (100.0 мл), H₂O (200.0 мл) и КОН (53.1 г, 1329.0 ммоль, 30.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 часов при 80°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный раствор разбавляли добавлением 50 мл воды. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (2 моль/л). Твердый осадок отделяли фильтрованием. Твердый продукт сушили в термошкафу при пониженном давлении. Получали 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (12-5, 18 г, неочищенный продукт) в виде не совсем белого твердого вещества.

4. Синтез 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (Соединение 306)



В перемешиваемую смесь 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (12-5, 17.0 г, 44.9 ммоль, 1.0 экв.) и (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (8046.4 мг, 53.9 ммоль, 1.2 экв.) в ДМФА (80.0 мл) добавляли DIEA (17.4 г, 134.8 ммоль, 3.0 экв.) и HATU (20.5 г, 53.9 ммоль, 1.2 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь добавляли по каплям в 300 мл воды. Выпавший осадок отделяли фильтрованием и промывали водой (2x20 мл). Остаток растворяли в MeCN (200 мл). Затем добавляли по каплям 800 мл воды. Выпавший осадок отделяли фильтрованием.

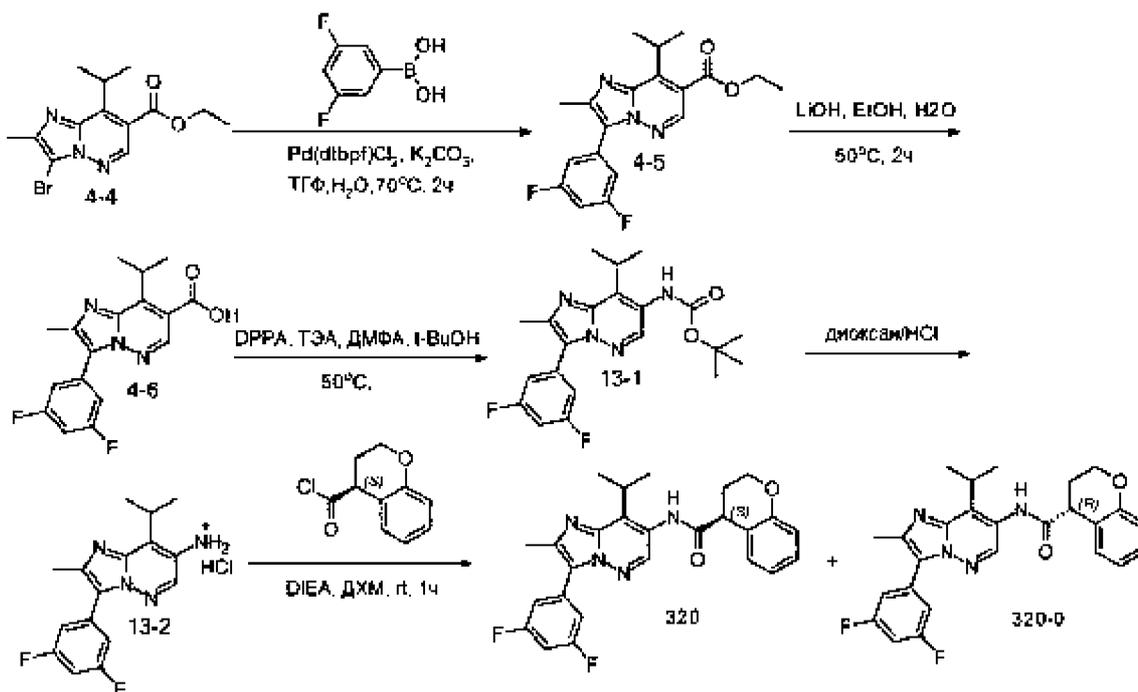
Полученный твердый продукт сушили под инфракрасным излучением, получая 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (306, 17.2 г, 75.1%) в виде светло-зеленого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ: 8.08 (с, 1H), 7.57 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.41 (с, 1H), 7.32-7.18 (м, 2H), 6.99-6.95 (м, 1H), 6.88 (дд, J = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 6.6 Гц, 1H), 5.32-5.29 (м, 1H), 4.41-4.34 (м, 1H), 4.24-4.16 (м, 1H), 2.61 (с, 3H), 2.41-2.34 (м, 1H), 2.27-2.21 (м, 1H), 1.78 (с, 9H)

Соед.	¹ H ЯМР спектры
297	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.): δ 8.04 (с, 1H), 7.55 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.38 (с, 1H), 6.98-6.88 (м, 2H), 6.12 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 5.29 (т, J = 5.4 Гц, 1H), 4.34-4.29 (м, 1H), 4.18-4.11 (м, 1H), 2.59 (с, 1H), 2.38-2.31 (м, 1H), 2.19-2.14 (м, 1H), 1.75 (с, 9H)
298	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.16 (с, 1H), 7.50-7.46 (м, 3H), 7.26-7.19 (м, 2H), 6.97-6.91 (м, 1H), 6.87 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.06 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.33-5.31 (м, 1H), 4.38-4.33 (м, 1H), 4.21-4.13 (м, 1H), 2.39-2.34 (м, 1H), 2.26-2.21 (м, 1H), 1.76 (с, 9H)
298-0	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.16 (с, 1H), 7.60 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.47 (м, 3H), 6.99-6.93 (м, 2H), 6.90-6.79 (м, 1H), 6.05 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.34 (кв, J = 5.7 Гц, 1H), 4.37-4.34 (м, 1H), 4.19-4.16 (м, 1H), 2.48-2.32 (м, 1H), 2.28-2.12 (м, 1H), 1.79 (с, 9H)
299	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.18 (с, 1H), 7.53-7.49 (м, 3H), 6.99-6.93 (м, 2H), 6.87-6.82 (м, 1H), 6.09 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.37-5.31 (м, 1H), 4.39-4.32 (м, 1H), 4.22-4.14 (м, 1H), 2.42-2.36 (м, 1H), 2.24-2.18 (м, 1H), 1.79 (с, 9H)
299-0	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) 8.16 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.57-7.44 (м, 3H), 6.96 (т, J = 8.1 Гц, 2H), 6.92-6.79 (м, 1H), 6.07 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.35 (кв, J = 5.7 Гц, 1H), 4.37-4.34 (м, 1H), 4.24-4.11 (м, 1H), 2.44-2.40 (м, 1H), 2.30-2.13 (м, 1H), 1.79 (с, 9H)
418	(300 МГц, DMSO-d ₆ , м.д.) δ 8.33 (с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.35 (с, 1H) 7.25-7.15 (м, 3H), 6.99-6.85 (м, 1H), 6.84-6.80 (м, 1H), 6.25 - 6.20 (м, 1H), 5.35 - 5.30 (м, 1H), 4.36-4.15 (м, 2H), 2.50-2.22 (м, 2H), 1.73 (с, 9H)
420	(300 МГц DMSO-d ₆ , м.д.): δ 8.15 (с, 1H), 7.75 (с, 2H) 7.44 (с, 1H), 7.00-6.79 (м, 2H), 6.15 - 6.30 (м, 1H), 5.25 - 5.32 (м, 1H), 4.30 - 4.47 (м, 1H), 4.10 - 4.15 (м, 1H), 2.40-2.38 (м, 1H), 2.25-2.10 (м, 1H), 1.80 (ушир.с, 9H)
523	(300 МГц DMSO-d ₆ , м.д.): δ 8.08 (с, 1H), 7.15-7.44 (м, 3H), 7.00-6.79 (м, 2H), 6.10 - 6.21 (м, 1H), 5.36 - 5.43 (м, 1H), 4.30 - 4.49 (м, 1H), 4.10 - 4.18 (м, 1H), 2.40-2.38 (м, 4H), 2.28-2.26 (м, 1H), 1.80 (ушир.с, 9H)
524	(300 МГц DMSO-d ₆ , м.д.): δ 9.20 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 8.30 (с, 1H), 7.48-7.42 (м, 2H), 7.36-7.34 (м, 1H), 7.20-7.15 (м, 1H), 6.92 (т, J = 7.5, 1H), 6.80 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 5.19-5.16 (м, 1H), 4.28-4.19 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.20-2.18 (м, 1H), 2.10-2.00 (м, 1H), 1.68 (с, 9H)
525	300 МГц DMSO-d ₆ , м.д.): δ 9.20 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.74-7.68 (м, 1H), 7.47-7.42 (м, 1H), 7.37-7.34 (м, 1H), 7.21-7.15 (м, 1H), 6.94-6.90 (м, 1H), 6.80 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 5.20-5.17 (м, 1H), 4.28-4.19 (м, 3H), 2.43 (с, 3H), 2.19-2.16 (м, 1H), 2.05-1.99 (м, 1H), 1.68 (с, 9H)
526	(300 МГц DMSO-d ₆ , м.д.): δ 8.31 (с, 1H), 7.47-7.44 (м, 2H), 7.26-6.79 (м, 5H), 5.41 (ушир.с, 1H), 4.36 (ушир.с, 2H), 2.55 (ушир.с, 3H), 2.40-2.38 (м, 1H), 2.28-2.26 (м, 1H), 1.80 (ушир.с, 9H)
571	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.11 (с, 1H), 7.28-7.21 (м, 2H), 6.97-6.85(м, 4H), 6.12-6.10 (м, 1H), 5.35-5.32 (м, 1H), 4.39-4.33 (м, 1H), 4.22-4.14 (м, 1H), 2.42-2.35 (м, 1H), 2.27-2.21(м, 1H), 1.78 (с, 9H)
572	(400 МГц, CD ₃ OD, м.д.) δ 8.21 (с, 1H), 7.48 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 7.31 (д, J = 5.7 Гц, 1H), 7.16 (т, J = 5.7 Гц, 1H), 6.94 (т, J = 5.7 Гц, 1H), 6.82 (д, J = 5.7 Гц, 1H), 5.28 (ушир.т, J = 3.6 Гц, 1H), 4.33-4.28 (м, 1H), 4.23-4.17 (м, 1H), 2.30-2.23 (м, 1H), 2.19-2.14 (м, 1H), 1.75 (с, 9H)
573	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.11 (с, 1H), 7.24-7.17 (м, 2H), 7.13-7.03 (м, 2H), 6.94 (т, J

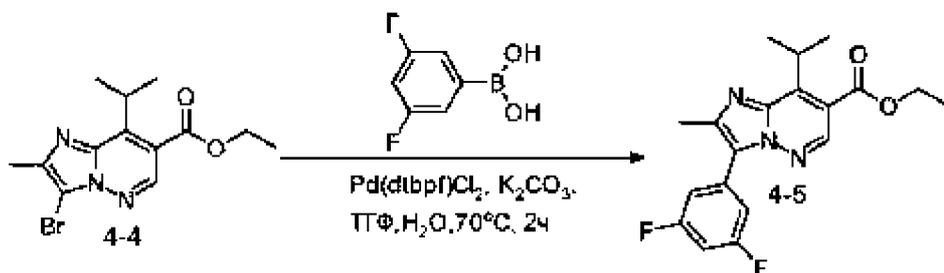
	= 7.5 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.09-6.08 (м, 1H), 5.32-5.30 (м, 1H), 4.36-4.33 (м, 1H), 4.19-4.14 (м, J = 10.5 Гц, 1H), 2.39-2.36 (м, 1H), 2.23-2.20 (м, 1H), 1.75 (с, 9H)
574	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.) δ 8.12 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 7.44-7.40 (м, 1H), 7.25-7.10 (м, 2H), 6.99-6.93 (м, 1H), 6.90-6.87 (м, 1H), 6.10 (м, 1H), 5.35-5.34 (м, 1H), 4.39-4.36 (м, 1H), 4.22-4.15 (м, 1H), 2.43-2.36 (м, 1H), 1.79 (с, 9H)
A472	(400 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 9.02 (д, J = 8.49 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.78 (д, J = 1.90 Гц, 2H), 7.68 (т, J = 1.84 Гц, 1H), 7.36 (д, J = 7.73 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.71 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.26 Гц, 1H), 6.76 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.32 (м, 1H), 3.52 - 3.62 (м, 1H), 2.52 - 2.58 (м, 3H), 2.21 (м, 1H), 1.80 - 1.89 (м, 1H), 1.23 - 1.61 (м, 12H)

Пример получения 8: Следующие соединения могут быть синтезированы способом, изображенным ниже на Схеме 13: 320, 320-0, 513, 513-0, 514, 514-0.

Схема 13



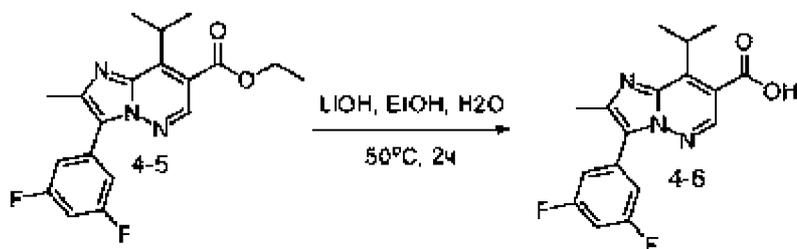
1. Синтез этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-5)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали ТГФ (5.0 мл), H₂O (1.0 мл, 0.06 ммоль, 0.18 экв.), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 100.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (145.0 мг, 0.9 ммоль, 3.0 экв.), Pd(dtbbpf)Cl₂ (20.0 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.), K₂CO₃ (85.0 мг, 0.6 ммоль, 2.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 70°C.

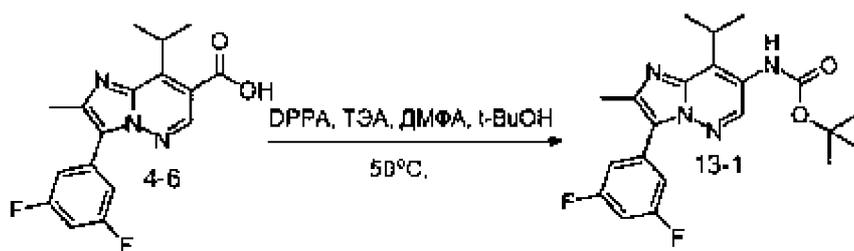
Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:6). Получали 90 мг (81.7%) этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (4-5) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты (4-6)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали H₂O (1.0 мл), EtOH (5.0 мл), этил 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (4-5, 90.0 мг, 0.25 ммоль, 1.0 экв.), LiOH (60.0 мг, 2.5 ммоль, 10.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. С помощью HCl (6 моль/л) доводили значение pH до 4. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 70 мг (84.4%) 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты (4-6) в виде белого твердого вещества.

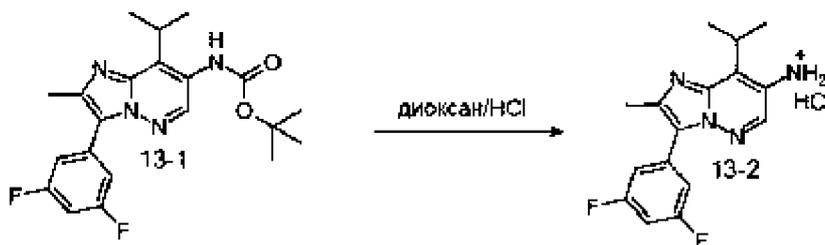
3. Синтез трет-бутил N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-ил]карбамата (13-1)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (1.0 мл, 0.01 ммоль, 0.06 экв.), t-BuOH (1.0 мл, 0.01 ммоль, 0.06 экв.), 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновую кислоту (4-6, 70.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), DPPA (70.0 мг, 0.25 ммоль, 1.2 экв.), TBA (24.0 мг, 0.2 ммоль, 1.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 50°C. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 90:10 с повышением до H₂O:ACN = 20:80 в течение 15 минут; Детектор: 254 нм. Получали 65 мг (76.4%) трет-бутил N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-ил]карбамата (13-1) в виде

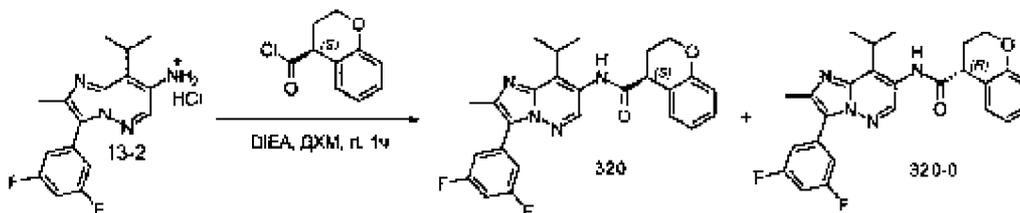
белого твердого вещества.

4. Синтез 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-амина (13-2)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали раствор HCl (газ) в 1,4-диоксане (4M, 5.00 мл), трет-бутил N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]карбамат (13-1, 65.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 40°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Получали 40 мг (81.9%) 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-амина (13-2) в виде белого твердого вещества.

5. Синтез (4*S*)-N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-карбоксамид и (4*R*)-N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-карбоксамид (320 и 320-0)



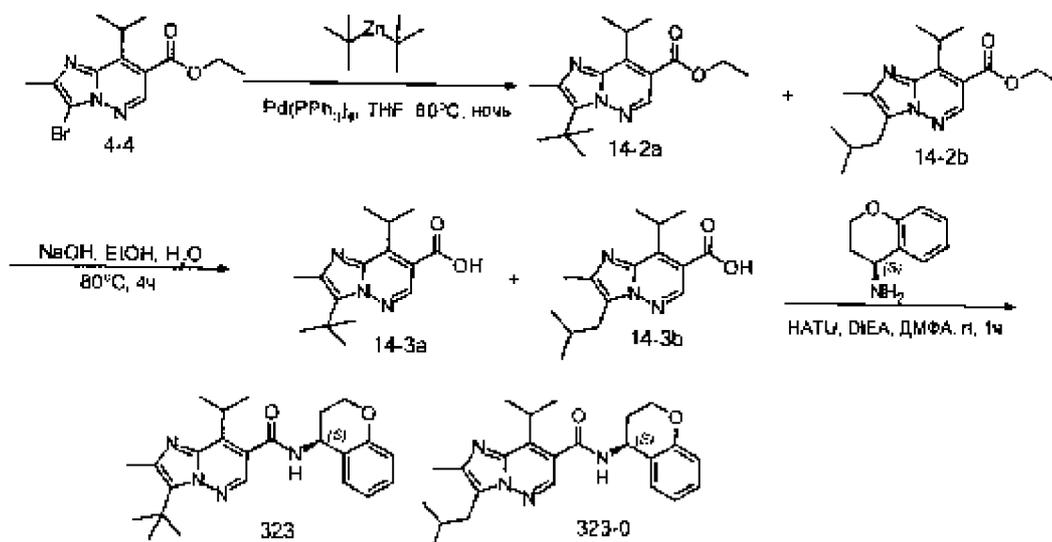
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДХМ (2.0 мл), 3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-амин (13-2, 25.0 мг, 0.08 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-карбонилхлорид (50.0 мг, 0.2 ммоль, 3.0 экв.), DIEA (0.5 мг, 0.004 ммоль, 0.05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 9.3 мг (24.3%) (4*S*)-N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-карбоксамид (320) в виде белого твердого вещества и 11 мг (26.0%) (4*R*)-N-[3-(3,5-дифторфенил)-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-карбоксамид (320-0). ¹H ЯМР для 320: (300 МГц Хлороформ-*d*, м.д.): δ 8.93 (с, 1H), 7.50-7.43 (м, 1H), 7.37-7.30 (м, 1H), 7.27-7.25 (м, 2H),

7.08-7.00 (м, 2H), 6.89-6.81 (м, 1H), 4.44-4.40 (м, 1H), 4.16-4.07 (м, 1H), 3.92 (ушир.с, 1H), 3.70-3.66 (м, 1H), 2.70-2.63 (м, 1H), 2.61 (с, 3H), 2.34-2.28 (м, 1H), 1.20-1.14 (м, 6H); ^1H ЯМР для 320-0: (300 МГц Хлороформ-d, м.д.): δ 8.94 (с, 1H), 7.50-7.44 (м, 1H), 7.36-7.31 (м, 1H), 7.27-7.20 (м, 2H), 7.15-7.00 (м, 2H), 6.94-6.82 (м, 1H), 4.44-4.40 (м, 1H), 4.14-4.07 (м, 1H), 3.92 (ушир.с, 1H), 3.70-3.60 (м, 1H), 2.70-2.50 (м, 4H), 2.37-2.24 (м, 1H), 1.19-1.14 (м, 6H).

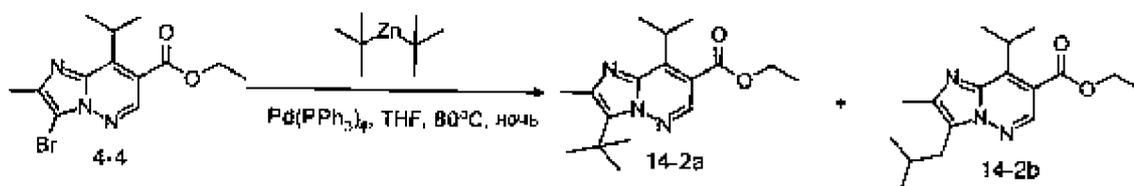
Соед.	^1H ЯМР спектры
514	(300 МГц, CDCl_3 , м.д.) δ 8.68 (с, 1H), 8.67 (ушир.с, 1H), 8.44 (ушир.с, 1H), 7.66 (ушир.с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.60 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.50 (с, 1H), 6.94 (ушир.с, 1H), 4.54-4.50 (м, 1H), 4.35-4.27 (м, 1H), 4.05 (ушир.с, 1H), 3.71-3.62 (м, 1H), 2.74-2.69 (м, 1H), 2.59 (с, 3H), 2.30-2.20 (м, 1H), 1.32-1.29 (м, 6H)

Пример получения 9: Соединения 323 и 323-0 можно синтезировать способом, изображенным ниже на Схеме 14.

Схема 14



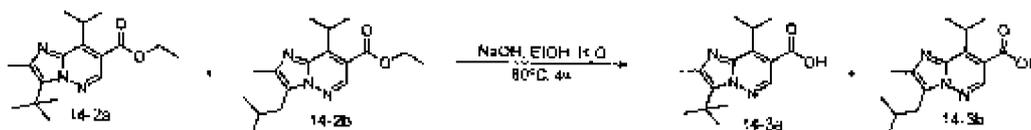
1. Синтез этил 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (14-2а) и этил 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (14-2б)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали ТГФ (3.0 мл), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 100.0 мг, 0.3 ммоль, 1.00экв.), ди-трет-бутилцинк (4.0 мл, 2.0 ммоль, 6.5 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40.0 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C . Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя

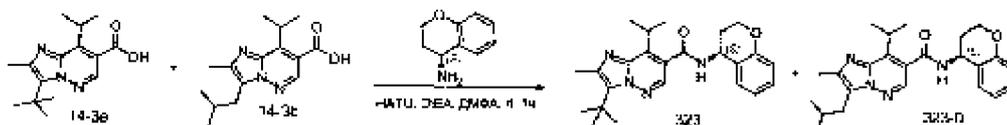
смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали 20 мг (смесь) этил 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (14-2а) и этил 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (14-2б) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (14-3а) и 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (14-3б)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали H₂O (1.0 мл), EtOH (5.0 мл), смесь этил 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата и 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (смесь 14-2а и 14-2б, 20.0 мг, 0.06 ммоль, 1.00 экв.), NaOH (40.0 мг, 1.00 ммоль, 15.2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C. HCl (6 моль/л) использовали для доведения значения рН до 4. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 12 мг (смесь) 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (14-3а) и 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (14-3б) в виде белого твердого вещества.

3. Синтез 3-трет-бутил-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (323) и *N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-3-(2-метилпропил)-8-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (323-0)

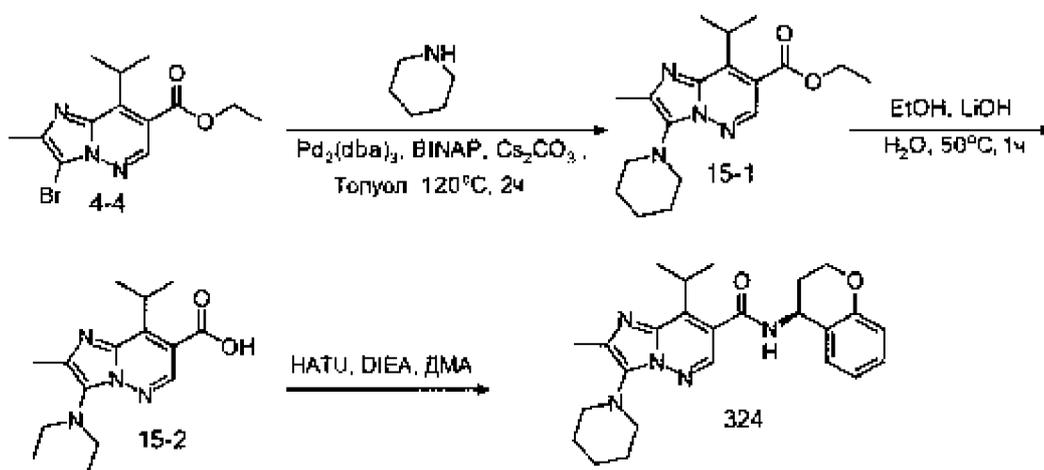


В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (1.0 мл, 12.9 ммоль, 237.2 экв.), смесь 3-трет-бутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты и 3-изобутил-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (смесь 14-3а и 14-3б, 15.0 мг, 0.05 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (10.0 мг, 0.06 ммоль, 1.2 экв.), HATU (35.0 мг, 0.09 ммоль, 1.7 экв.), DIEA (17.0 мг, 0.1 ммоль, 2.4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом

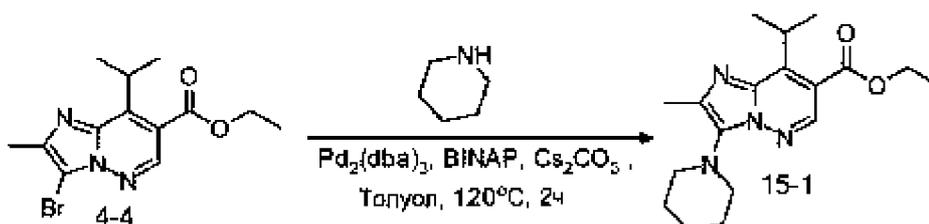
препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 2.2 мг (9.9%) 3-трет-бутил-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (323) в виде белого твердого вещества и 5 мг (21%) N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-3-(2-метилпропил)-8-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (323-0). ¹H ЯМР для 323: (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.22 (с, 1H), 7.40-7.30 (м, 1H), 7.25-7.20 (м, 1H), 6.99-6.96 (м, 1H), 6.91-6.88 (м, 1H), 6.11-5.90 (м, 1H), 5.45-5.30 (м, 1H), 4.41-4.37 (м, 1H), 4.30-4.14 (м, 1H), 3.90-3.70 (м, 1H), 2.68 (с, 3H), 2.50-2.30 (с, 1H), 2.30-2.15 (м, 1H), 1.75-1.70 (м, 6H), 1.55 (с, 9H); ¹H ЯМР для 323-0: (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.24 (с, 1H), 7.40-7.31 (м, 1H), 7.27-7.21 (м, 1H), 6.99-6.90 (м, 1H), 6.88-6.85 (м, 1H), 6.10 (ушир.с, 1H), 5.41-5.37 (м, 1H), 4.40-4.34 (м, 1H), 4.25-4.17 (м, 1H), 3.80 (ушир.с, 1H), 2.85 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 2.53 (с, 3H), 2.44-2.38 (м, 1H), 2.28-2.10 (м, 2H), 1.60 (т, J = 6.6 Гц, 6H), 0.95 (д, J = 6.6 Гц, 6H).

Пример получения 10: Соединение 324 можно получить способом, изображенным ниже на Схеме 15. Сходным образом, соединения 325, 369, 372-0, 373 квалифицированный специалист в данной области может получить аналогичным способом.

Схема 15



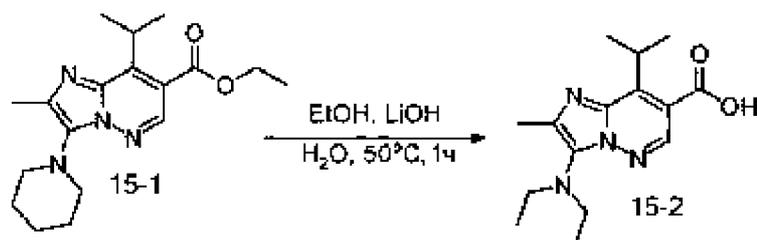
1. Синтез этил 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата (15-1)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную

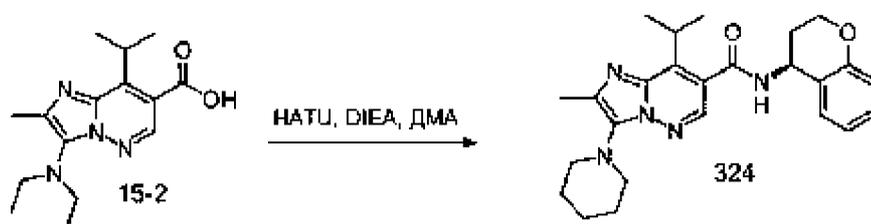
атмосферу пропусканием азота, помещали толуол (2.0 мл), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 70.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), пиперидин (120.0 мг, 1.4 ммоль, 6.6 экв.), Pd₂(dba)₃ (35.0 мг, 0.04 ммоль, 0.2 экв.), BINAP (38.0 мг, 0.06 ммоль, 0.3 экв.), Cs₂CO₃ (200.0 мг, 0.6 ммоль, 2.9 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Получали 60 мг (84.6%) этил 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (15-1) в виде желтого твердого вещества.

2. Синтез 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (15-2)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали *i*-PrOH (1.0 мл, 0.02 ммоль), ТГФ (1.0 мл), H₂O (1.0 мл), этил 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (15-1, 70.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), LiOH·H₂O (30.0 мг, 0.7 ммоль, 3.4 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Использовали HCl (6 моль/л) для доведения значения pH до 4. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 60 мг (93.7%) 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (15-2) в виде желтого твердого вещества.

3. Синтез N-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (324)



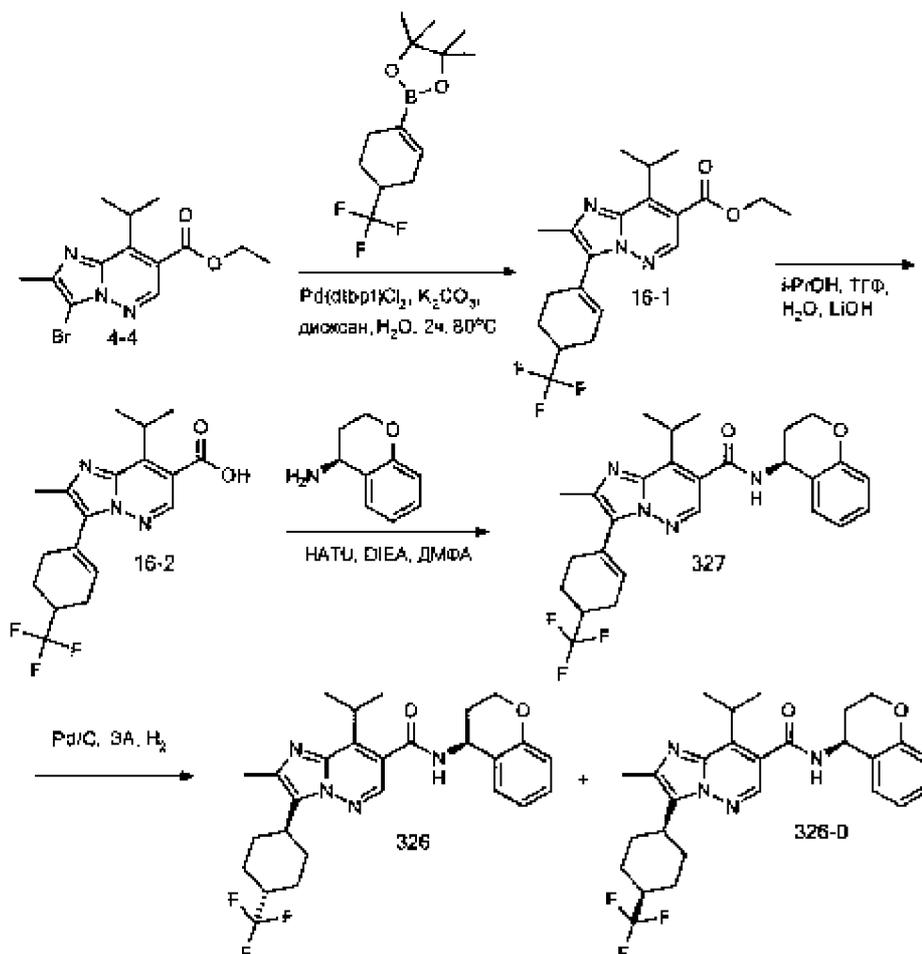
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМА (3.0 мл), 8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (15-2, 60.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (44.0 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.), NATU (113.0 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.), DIEA (51.0 мг, 0.4 ммоль, 2.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 36.4 мг (42.3%) N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксоамида (324) в виде желтого твердого вещества. (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.19 (с, 1H), 7.33-7.30 (м, 1H), 7.25-7.20 (м, 1H), 6.97-6.90 (м, 1H), 6.89-6.80 (м, 1H), 6.10-6.02 (м, 1H), 5.40-5.30 (м, 1H), 4.38-4.34 (м, 1H), 4.22-4.10 (м, 1H), 3.79-3.76 (м, 1H), 3.30-3.20 (м, 4H), 2.52 (с, 3H), 2.50-2.35 (м, 1H), 2.30-2.15 (м, 1H), 1.80-1.70 (м, 4H), 1.65-1.58 (м, 8H).

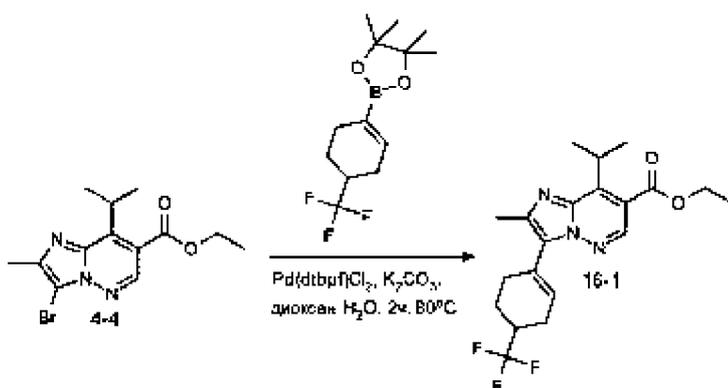
Соед.	¹ H ЯМР спектры
325	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.20 (с, 1H), 7.34-7.27 (м, 1H), 7.25-7.21 (м, 1H), 6.98-6.90 (м, 1H), 6.90-6.80 (м, 1H), 6.15-6.00 (м, 1H), 5.40-5.30 (м, 1H), 4.45-4.34 (м, 1H), 4.24-4.15 (м, 1H), 3.91-3.83 (м, 4H), 3.80-3.70 (м, 1H), 3.40-3.20 (м, 4H), 2.52 (с, 3H), 2.49-2.32 (м, 1H), 2.30-2.15 (м, 1H), 1.70-1.50 (м, 6H)
369	(300 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 8.98 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 8.26 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.92 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.30-5.15 (м, 1H), 4.25 (ушир.с, 2H), 3.90 (с, 1H), 3.62-3.50 (м, 1H), 3.40-3.31 (м, 2H), 2.73 (ушир.с, 1H), 2.42 (с, 3H), 2.30-2.15 (м, 1H), 2.10-2.00 (м, 1H), 1.90-1.80 (м, 1H), 1.75-1.40 (м, 11H)
372-0	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.20 (с, 1H), 7.35-7.30 (м, 1H), 7.26-7.20 (м, 1H), 6.99-6.93 (м, 1H), 6.88 (дд, J = 7.2, 1.2 Гц, 1H), 6.05 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.45-5.35 (м, 1H), 4.40-4.33 (м, 1H), 4.24-4.18 (м, 1H), 3.80-3.70 (м, 1H), 3.50-3.30 (м, 4H), 2.53 (с, 3H), 2.41-2.32 (м, 1H), 2.27-2.15 (м, 1H), 2.13-1.98 (м, 4H), 1.62 (т, J = 7.2 Гц, 6H)
373	(300 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.): δ 9.01 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 8.32 (с, 1H), 7.32 (д, J = 6.6 Гц, 1H), 7.20-7.14 (м, 1H), 6.95-6.89 (м, 1H), 6.80 (д, J = 6.6 Гц, 1H), 5.25-5.19 (м, 1H), 4.27-4.22 (м, 2H), 3.58-3.53 (м, 1H), 3.41-3.30 (м, 4H), 2.38 (с, 3H), 2.25-2.15 (м, 1H), 2.12-1.96 (м, 1H), 1.52-1.46 (м, 6H), 0.88 (т, J = 6.3 Гц, 4H), 0.14 (с, 6H)

Пример получения 11: Соединения 327, 326, 326-0, 365, 370, 371 можно получить способом, изображенным ниже на Схеме 16:

Схема 16



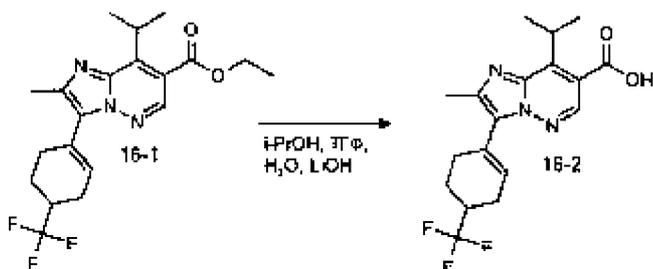
1. Синтез этил 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (16-1)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали диоксан (2.0 мл), H₂O (0.4 мл), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 100.00 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (120.0 мг, 0.6 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (20.0 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.), K₂CO₃ (100.0 мг, 0.7 ммоль, 2.4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C.

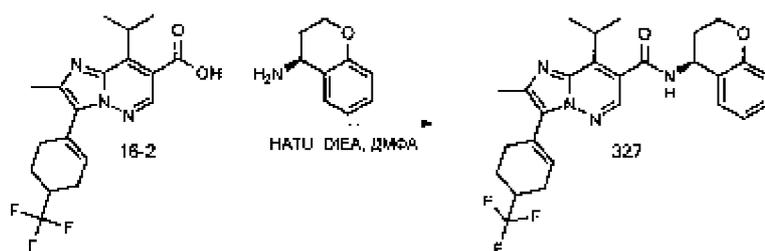
Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Получали 110 мг (90.7%) этил 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (16-1) в виде желтого твердого вещества.

2. Синтез 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (16-2)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали *i*-PrOH (2.0 мл), ТГФ (2.0 мл), Н₂О (1.0 мл), этил 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (16-1, 110.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), LiOH (70.0 мг, 2.9 ммоль, 10.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Значение рН раствора довели до 4 добавлением HCl (6 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 90 мг (88.0%) 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (16-2) в виде белого твердого вещества.

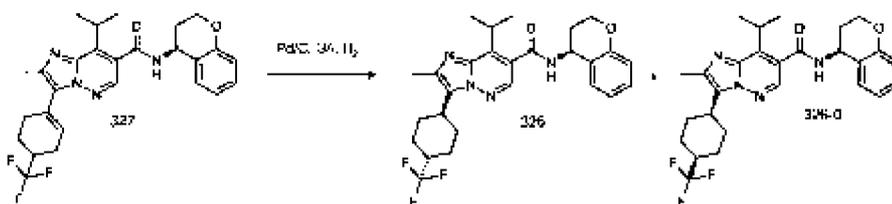
3. Синтез N-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксиамида (327)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (5.0 мл), 8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (16-2, 130.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (79.2 мг, 0.5 ммоль, 1.5 экв.), HATU (200.5 мг, 0.5 ммоль, 1.5 экв.), DIEA (137.2 мг, 1.0 ммоль, 3.0 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза:

H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут ; Детектор: 254 нм. Получали 130 мг (73.7%) N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (327) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.20 (с, 1H), 7.35-7.30 (м, 1H), 7.25-7.17 (м, 1H), 7.10-6.84 (м, 2H), 6.15-5.90 (м, 2H), 5.45-5.30 (м, 1H), 4.44-4.31 (м, 1H), 4.23-4.19 (м, 1H), 3.83-3.72 (м, 1H), 2.75-2.55 (м, 3H), 2.53 (с, 3H), 2.50-2.35 (м, 3H), 2.29-2.13 (м, 3H), 1.63 (д, J = 6.6 Гц, 6H).

4. Синтез N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-[(1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид и N-((S)-хроман-4-ил)-8-изопропил-2-метил-3-((1s,4R)-4-(трифторметил)циклогексил) имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (326 и 326-0)



В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали этилацетат (5.0 мл), N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (327, 50.0 мг, 0.10 ммоль, 1.0 экв.), водный Pd/C (50.0 мг). В полученную смесь подавали газообразный H₂ при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Рацемический продукт очищали на колонке XA-YMC Cellulose-SC, 4.6*100 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А/ Подвижная фаза В: н-гексан/EtOH=70/30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: от 30В до 30В за 10 минут; 254 нм; Объем вкола: 1 мл; Получали 19.3 мг (38.4%) N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метил-3-[(1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил] имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид в виде белого твердого вещества и 8.0 мг (15.8%) N-((S)-хроман-4-ил)-8-изопропил-2-метил-3-((1s,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазо [1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид в виде белого твердого вещества (326 и 326-0). Стереохимические обозначения предположительные. ¹H ЯМР спектры для 326: (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.23 (с, 1H), 7.35-7.30 (м, 1H), 7.27-7.20 (м, 1H), 7.02-6.94 (м, 1H), 6.90-6.80 (м, 1H), 6.07 (ушир.с, 1H), 5.44-5.34 (м, 1H), 4.44-4.31 (м, 1H), 4.28-4.14 (м, 1H), 3.90-3.80 (м, 1H), 3.45-3.25 (м, 1H), 2.58 (с, 3H), 2.55-

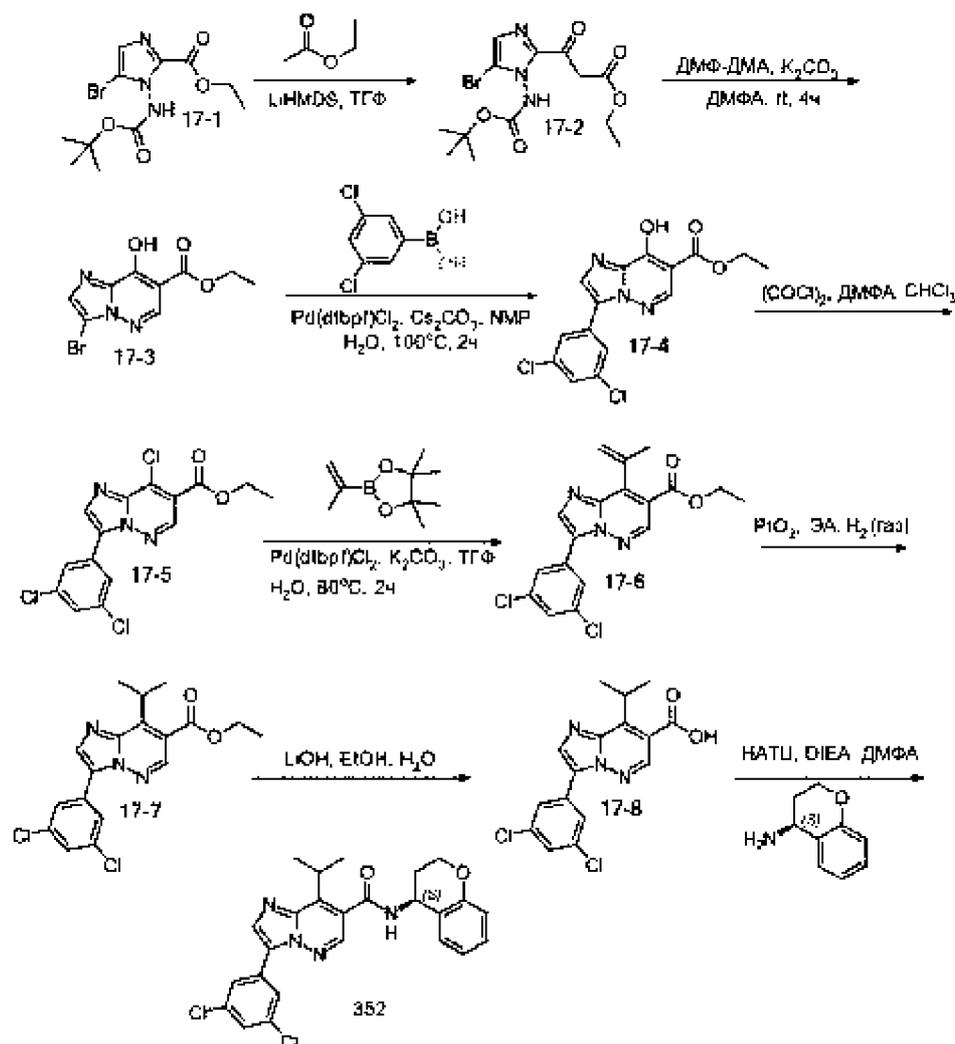
2.40 (м, 2H), 2.45-2.15 (м, 4H), 1.85-1.65 (м, 5H), 1.62 (д, J = 6.6 Гц, 6H); ^1H ЯМР спектры для 326-0: (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.17 (с, 1H), 7.30-7.28 (м, 1H), 7.25-7.15(м, 1H), 6.94 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 6.15-5.90 (м, 1H), 5.45-5.20 (м, 1H), 4.40-4.30 (м, 1H), 4.25-4.10 (м, 1H), 3.81-3.65 (м, 1H), 3.30-3.10 (м, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.46-2.31 (м, 1H), 2.30-2.00 (м, 6H), 2.00-1.85 (м, 2H), 1.65-1.55 (м, 6H), 1.50-1.45 (м, 1H).

Соед.	^1H ЯМР спектры
365	(300 МГц, CDCl_3 , м.д.): δ 8.25 (с, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.26-7.20 (м, 1H), 6.99-6.94 (м, 1H), 6.88 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.06 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.40-5.30 (м, 1H), 4.40-4.30 (м, 1H), 4.24-4.10 (м, 1H), 3.80-3.70 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 2.49-2.33 (м, 1H), 2.25-2.15 (м, 1H), 2.05-1.90 (м, 1H), 1.64-1.56 (м, 6H), 1.15-1.05 (м, 2H), 0.95-0.80 (м, 2H)
370	(300 МГц, CDCl_3 , м.д.): δ 8.25 (с, 1H), 7.34-7.31 (м, 1H), 7.27-7.22 (м, 1H), 6.99-6.95 (м, 1H), 6.89 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.16 (ушир.с, 1H), 5.45-5.35 (м, 1H), 4.40-4.34 (м, 1H), 4.28-4.18 (м, 1H), 4.16-4.09 (м, 2H), 3.80 (ушир.с, 1H), 3.63-3.47 (м, 3H), 2.61 (с, 3H), 2.60-2.15 (м, 4H), 1.75-1.70 (м, 2H), 1.62 (т, J = 6.6 Гц, 6H)
371	(300 МГц, CDCl_3 , м.д.): δ 8.22 (с, 1H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.24-7.21 (м, 1H), 6.99-6.94 (м, 1H), 6.90-6.87 (м, 1H), 6.07-6.05 (м, 1H), 5.41-5.35 (м, 1H), 4.41-4.34 (м, 1H), 4.27-4.17 (м, 1H), 3.78-3.74 (м, 1H), 3.38-3.29 (м, 1H), 2.56 (с, 3H), 2.54-2.22 (м, 6H), 2.03-1.86 (м, 4H), 1.62 (т, J = 6.9 Гц, 6H)

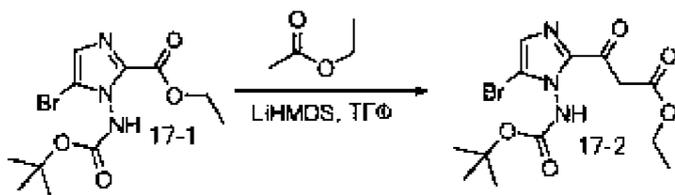
Пример получения 12: Соединение 352 получали способом, изображенным ниже на

Схеме 17:

Схема 17



1. Синтез этил 3-[5-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (17-2)



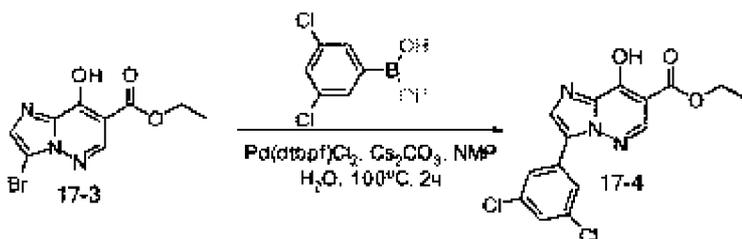
В 1000-миллилитровую круглодонную колбу помещали ТГФ (85.0 г, 1178.8 ммоль, 26.3 экв.), этил 5-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (17-1, 15.0 г, 44.9 ммоль, 1.0 экв.), этилацетат (50.0 г, 567.5 ммоль, 12.6 экв.). Затем порциями добавляли *t*-BuOK (500 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали 13 г (77.0%) этил 3-[5-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (17-2) в виде бесцветного масла.

2. Синтез этил 3-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-3)



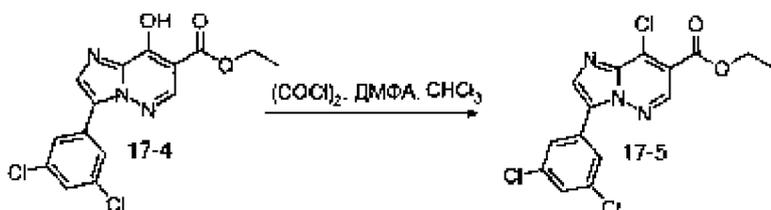
В 500-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДХМ (100.0 мл, 1573.0 ммоль, 59.2 экв.), этил 3-[5-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноат (17-2, 10.0 г, 26.6 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА-ДМА (9.0 г, 75.5 ммоль, 2.8 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при 40°C. Затем реакцию гасили добавлением смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 2x100 мл МТБЭ и объединяли водные слои. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (4 моль/л). Твердый осадок отделяли фильтрованием. Получали 5 г (65.7%) этил 3-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-3) в виде белого твердого вещества.

3. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-4)



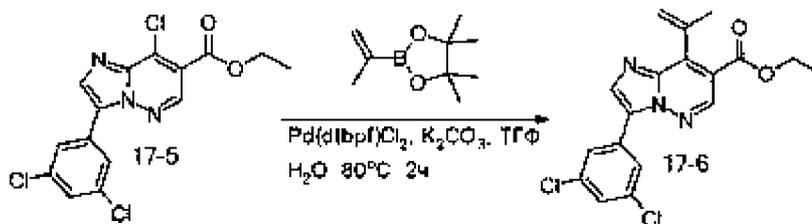
В 40-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали H₂O (1.0 мл), NMP (5.0 мл), этил 3-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (17-3, 400.0 мг, 1.398 ммоль, 1.0 экв.), 3,5-дихлорфенилбороновую кислоту (320.1 мг, 1.7 ммоль, 1.2 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (70.0 мг, 0.1 ммоль, 0.08 экв.), Cs₂CO₃ (1.2 г, 3.7 ммоль, 2.6 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 5 мл H₂O. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Получали 300 мг (неочищенный продукт) этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-4) в виде желтого твердого вещества.

4. Синтез этил 8-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-5)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали CHCl₃ (5.0 мл, 0.04 ммоль, 0.07 экв.), ДМФА (15.0 мг, 0.2 ммоль, 0.4 экв.), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (17-4, 200.0 мг, 0.6 ммоль, 1.0 экв.), (COCl)₂ (400.0 мг, 3.1 ммоль, 5.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 22 часов при 80°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Результирующую смесь промывали 10x10 мл смеси ACN:H₂O = 1:1. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Получали 110 мг (52.3%) этил 8-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-5) в виде желтого твердого вещества.

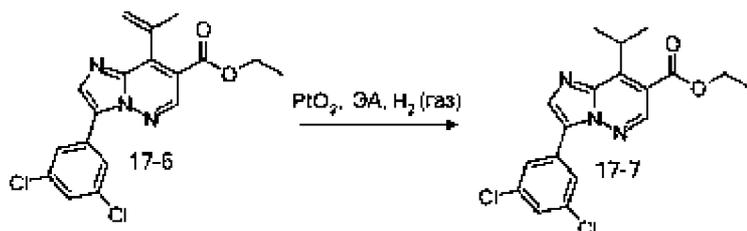
5. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (17-6)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали H₂O (1.00 мл, 55.5 ммоль, 187.0 экв.), ТГФ (5.0 мл, 61.7 ммоль, 207.9 экв.), этил 8-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (17-5, 110.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-

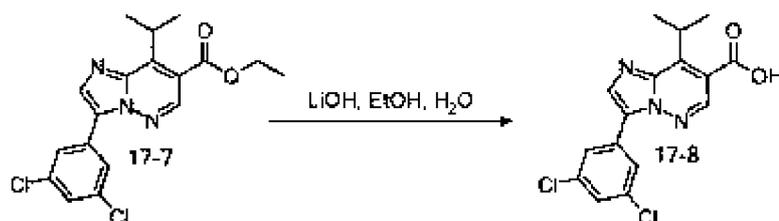
1,3,2-диоксаборолан (72.0 мг, 0.43 ммоль, 1.4 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (40.0 мг, 0.06 ммоль, 0.2 экв.), K₂CO₃ (160.0 мг, 1.2 ммоль, 3.9 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 80 мг (71.6%) этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (17-6) в виде желтого твердого вещества.

6. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (17-7)



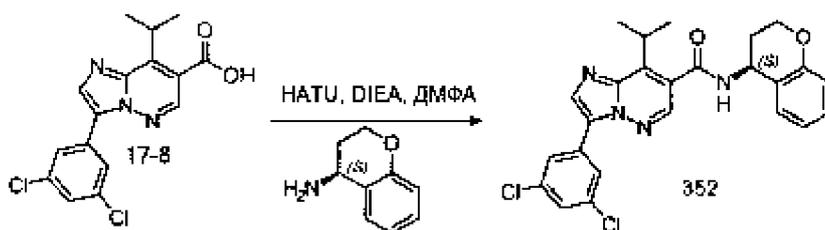
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали этилацетат (5.0 мл), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (17-6, 80.0 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв.), PtO₂ (40.0 мг, 0.2 ммоль, 0.8 экв.). Подавали газообразный H₂ из шарика. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Получали 60 мг этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (17-7) в виде желтого твердого вещества.

7. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты (17-8)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали EtOH (2.0 мл), H₂O (0.50 мл), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (17-7, 60.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), LiOH (30.0 мг, 1.2 ммоль, 7.9 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Затем реакцию гасили добавлением смеси вода/лед. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (6 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 40 мг (72.0%) 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты (17-8) в виде белого твердого вещества.

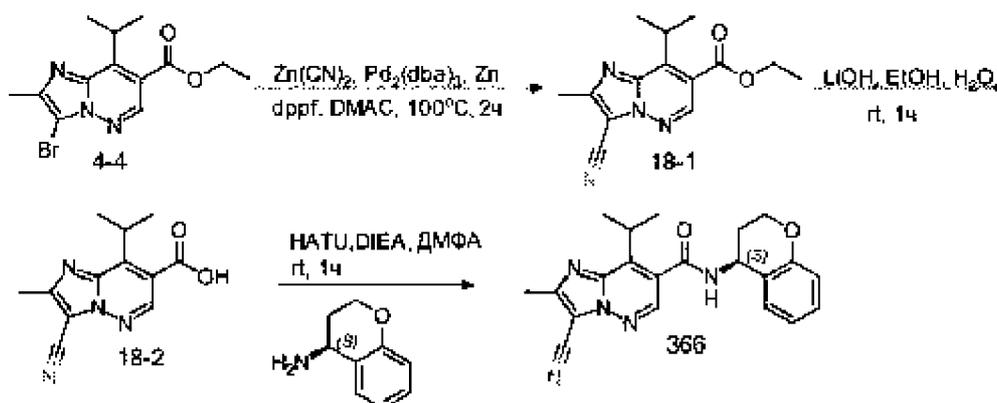
8. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (352)



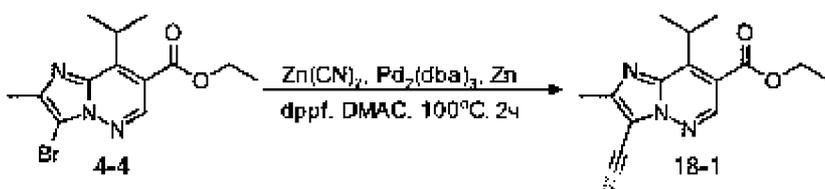
В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (4.0 мл), 3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоновую кислоту (17-8, 40.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), (4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин (22.0 мг, 0.15 ммоль, 1.3 экв.), HATU (70.0 мг, 0.2 ммоль, 1.6 экв.), DIEA (46.0 мг, 0.4 ммоль, 3.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 15.9 мг (28.9%) 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид (352) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 8.41 (с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.99 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.39 (с, 1H), 7.32-7.28 (м, 1H), 7.28-7.22 (м, 1H), 6.99-6.96 (м, 1H), 6.90 (д, J = 8.4, 1H), 6.13 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 5.50-5.30 (м, 1H), 4.46-4.33 (м, 1H), 4.29-4.15 (м, 1H), 3.79-3.70 (м, 1H), 2.50-2.36 (м, 1H), 2.33-2.20 (м, 1H), 1.69-1.65 (м, 6H).

Пример получения 13: Соединение 366 получали согласно изображенной ниже Схеме 18:

Схема 18

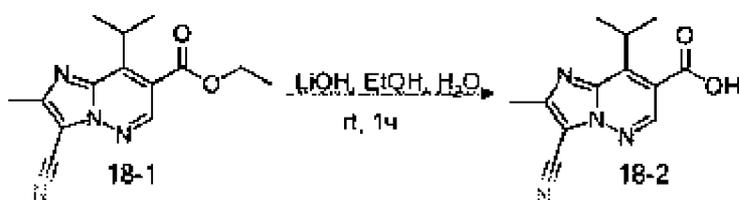


1. Синтез этил 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата



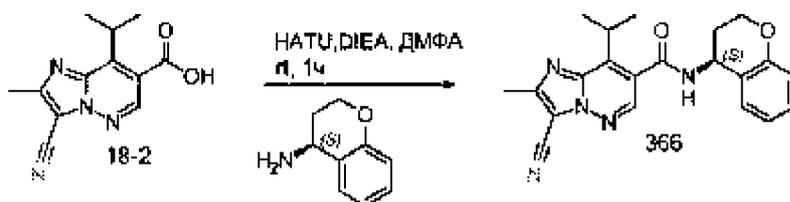
В 20-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали DMAC (5.0 мл), этил 3-бром-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (4-4, 100.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), dppf (59.3 мг, 0.1 ммоль, 0.3 экв.), Zn(CN)₂ (100.1 мг, 0.8 ммоль, 2.8 экв.), Pd₂(dba)₃ (50.5 мг, 0.05 ммоль, 0.2 экв.), Zn (100.1 мг, 1.5 ммоль, 5.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Получали 40 мг (47.9%) этил 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (18-1) в виде желтого масла.

2. Синтез 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (18-2)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали EtOH (1.0 мл), H₂O (0.5 мл), этил 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (18-1, 40.0 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.), LiOH (30.0 мг, 1.2 ммоль, 8.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (4 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 25 мг (69.7%) 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (18-2) в виде желтого масла.

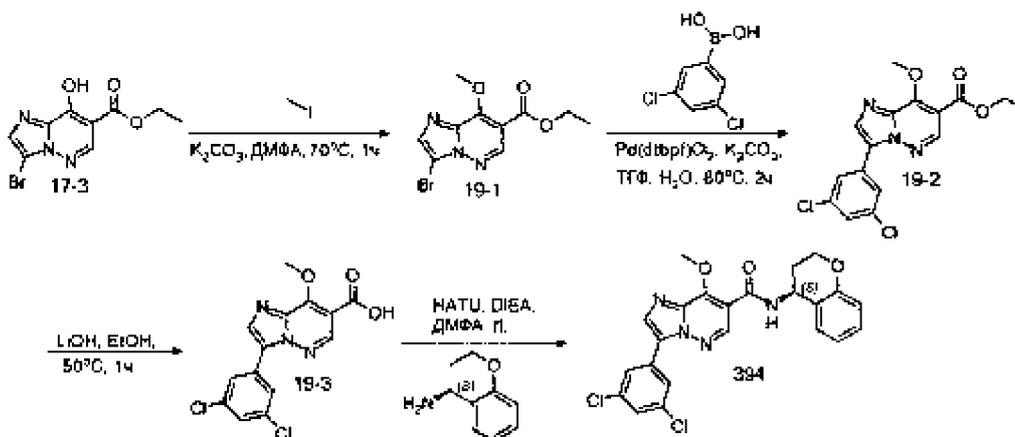
3. Синтез 3-циано-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (366)



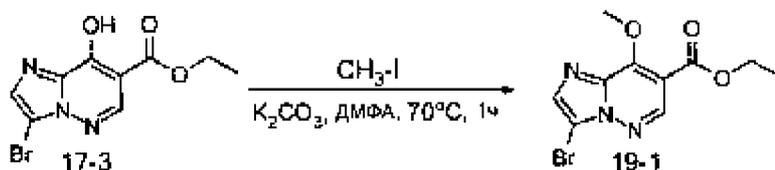
В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (2 мл), 3-циано-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (18-2, 25.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (16.9 мг, 0.1 ммоль, 1.1 экв.), НАТУ (47.0 мг, 0.1 ммоль, 1.21 экв.), DIEA (28.0 мг, 0.2 ммоль, 2.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: С18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 70:30 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 16.5 мг (42.9%) 3-циано-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (366) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.): δ 8.35 (с, 1H), 7.25-7.20 (м, 2H), 6.97-6.92 (м, 1H), 6.86 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.20-6.10 (м, 1H), 5.39-5.33 (м, 1H), 4.41-4.32 (м, 1H), 4.27-4.14 (м, 1H), 3.69-3.59 (м, 1H), 2.62 (с, 3H), 2.45-2.35 (м, 1H), 2.29-2.18 (м, 1H), 1.65-1.55 (м, 6H).

Пример получения 14: Соединения 394, 397-0, 395 и 398 можно синтезировать согласно изображенной ниже Схеме 19:

Схема 19



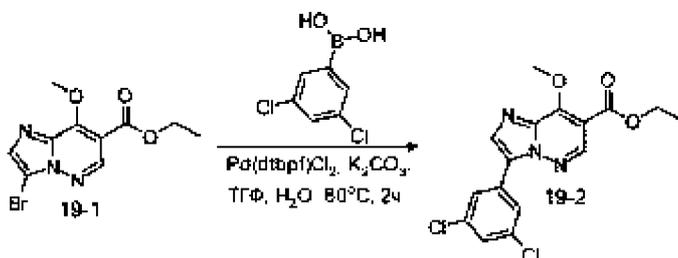
1. Синтез метил 3-бром-8-этоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (19-1)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (5.0 мл), этил 3-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (17-3, 150.0 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), метилиодид (200.0 мг, 1.3 ммоль, 2.4 экв.), K₂CO₃ (210.0 мг, 1.5 ммоль, 2.9 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 70°C. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: С18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 90:10 с повышением до H₂O:ACN

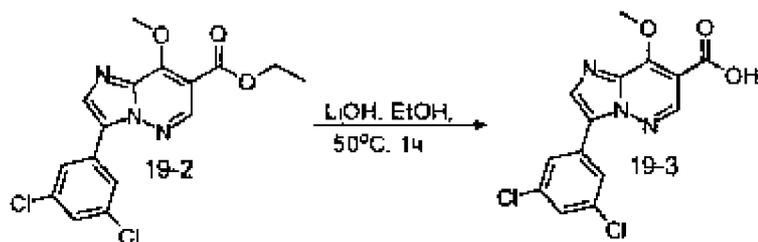
= 40:60 в течение 15 минут; Детектор: 254 нм. Получали 80 мг (48.6%) метил 3-бром-8-этоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (19-1) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез метил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-этоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (19-2)



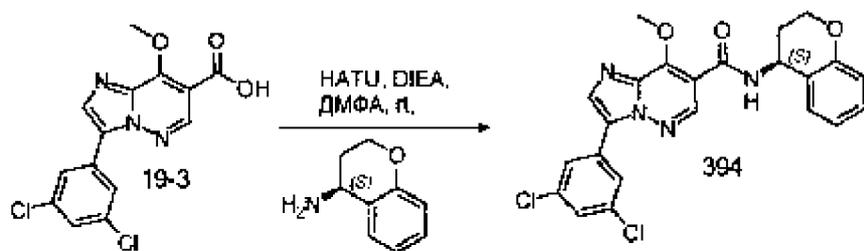
В 8-миллилитровую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали ТГФ (5.0 мл), H₂O (1.0 мл), метил 3-бром-8-этоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (19-1, 80.0 мг, 0.25 ммоль, 1.0 экв.), 3,5-дихлорфенилбороновую кислоту (56.0 мг, 0.3 ммоль, 1.1 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (30.0 мг, 0.05 ммоль, 0.2 экв.), K₂CO₃ (100.0 мг, 0.7 ммоль, 2.8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 20 мг (20.6%) метил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-этоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (19-2) в виде белого твердого вещества.

3. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (19-3)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали EtOH (5.0 мл), H₂O (2.0 мл), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (19-2, 70.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), LiOH (40.0 мг, 1.7 ммоль, 8.7 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Значение pH раствора довели до 4 добавлением HCl (4 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 40 мг (61.9%) 3-(3,5-дихлорфенил)-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (19-3) в виде белого твердого вещества.

4. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамида (394)



В 8-миллилитровую круглодонную колбу помещали ДМФА (3.0 мл), 3-(3,5-дихлорфенил)-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту 19-3, (40.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (19.5 мг, 0.1 ммоль, 1.1 экв.), HATU (75.1 мг, 0.2 ммоль, 1.7 экв.), DIEA (35.9 мг, 0.3 ммоль, 2.3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 70:30 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 12 мг (21.6%) 3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (394) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.): δ 10.08 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 9.10 (с, 1H), 7.92 (с, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.37 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.41-7.33 (м, 1H), 7.21-7.15 (м, 1H), 6.94-6.84 (м, 2H), 5.48-5.46 (м, 1H), 4.46 (с, 3H), 4.37-4.29 (м, 2H), 2.39-2.30 (м, 1H), 2.25-2.17 (м, 1H).

Соед.	¹ H ЯМР спектры
397-0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ , м.д.) δ 10.1 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 7.95 (с, 2H), 7.65 - 7.60 (м, 2H), 7.35 - 7.40 (м, 1H) 7.20-7.15 (м, 1H), 6.99-6.85 (м, 2H), 6.20 - 6.00 (м, 1H), 5.70 - 5.30 (м, 3H), 4.36-4.25 (м, 2H), 3.20 (ушир., 1H), 2.45-2.20 (м, 2H)
395	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ , м.д.) δ 10.05 (д, <i>J</i> = 15 Гц, 1H), 9.25 (с, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.25 (с, 2H), 7.85 - 7.80 (м, 1H), 7.35 - 7.15 (м, 1H) 7.00 - 6.80 (м, 2H), 5.25 - 5.18 (м, 1H), 4.36-4.15 (м, 2H), 2.25-2.02 (м, 2H)
398	(300 МГц, CDCl ₃ , м.д.): δ 10.11 (д, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 9.12 (с, 1H), 7.93 (д, <i>J</i> = 1.9 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.53-7.50 (м, 2H), 7.37 (д, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.21-7.16 (м, 1H), 6.94-6.85 (м, 2H), 5.48-5.44 (м, 1H), 4.97-4.88 (м, 2H), 4.37-4.30 (м, 2H), 2.37-2.32 (м, 1H), 2.24-2.19(м, 1H), 1.64 (т, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H)

Пример получения 15: Соединения 450, 451, A408, A409, A421, A422, A460, A461, A462, A463 и A464 можно получить способом, показанным ниже на Схемах 20 и 21:

Схема 20

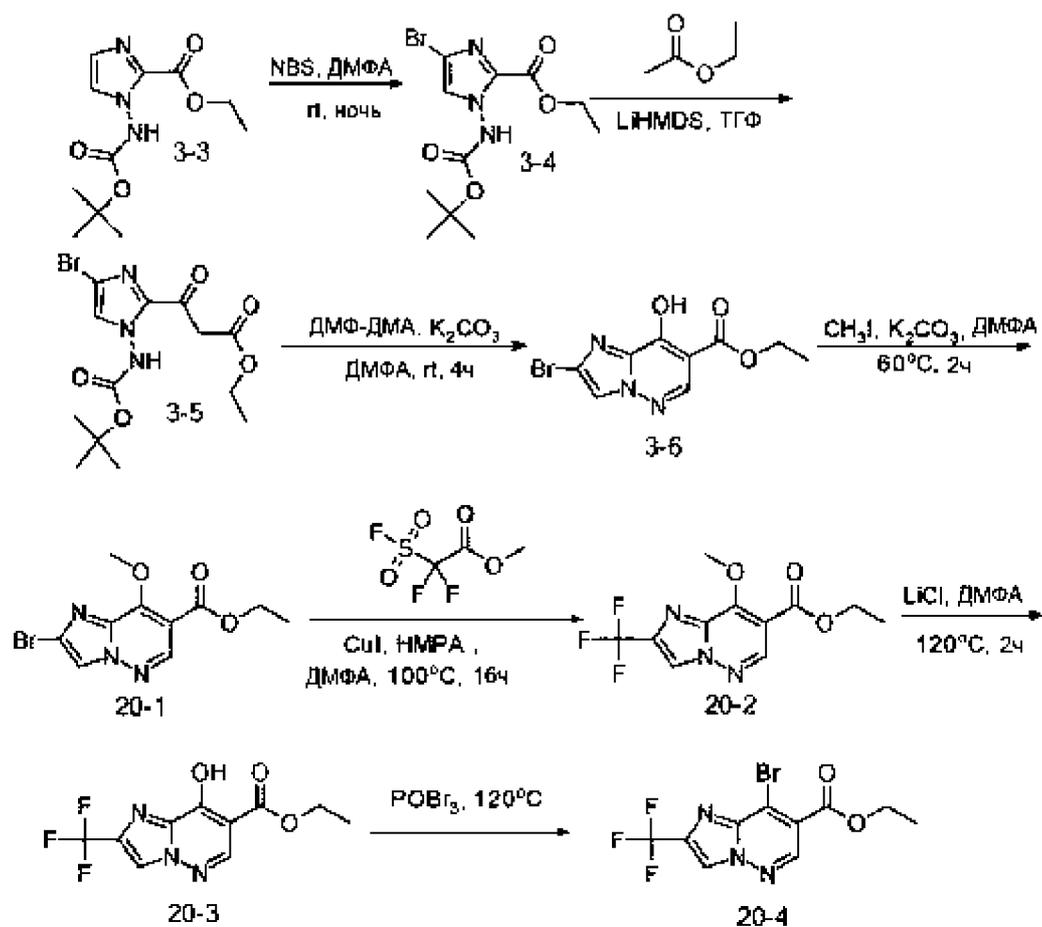
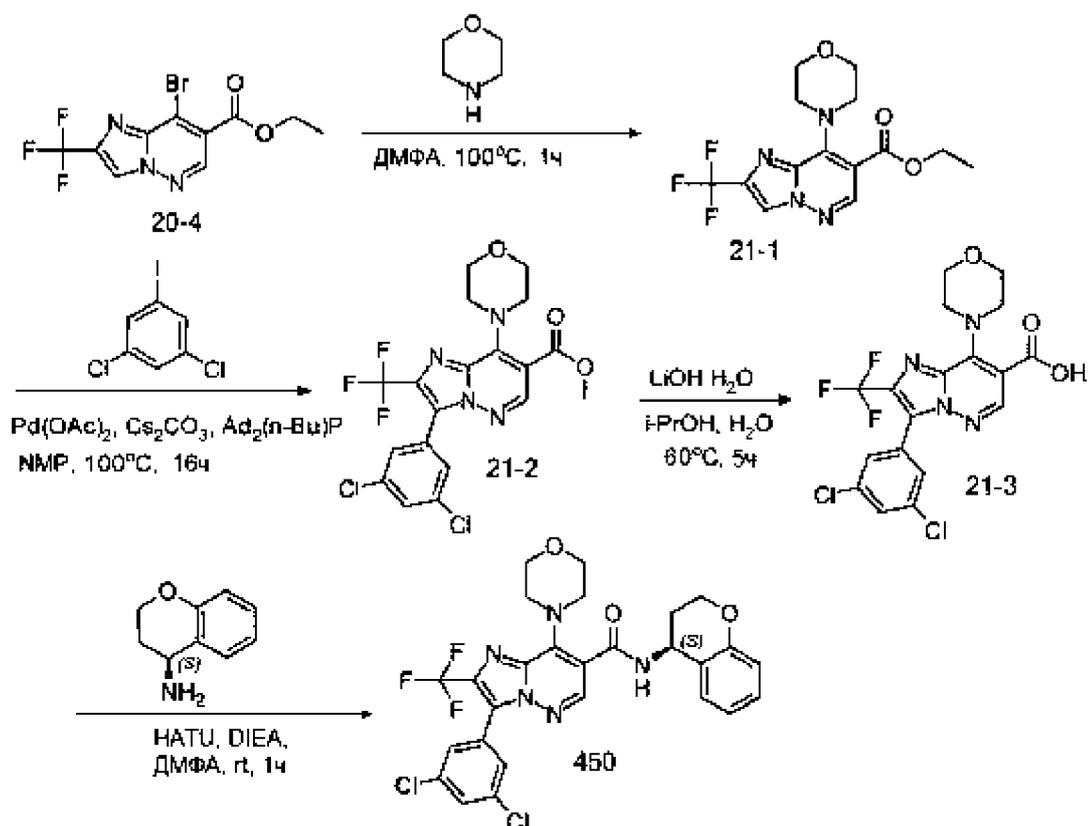
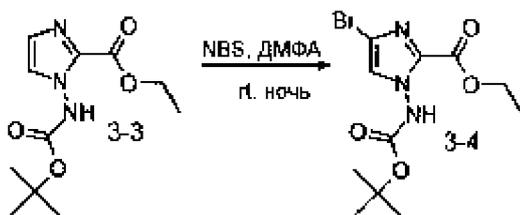


Схема 21

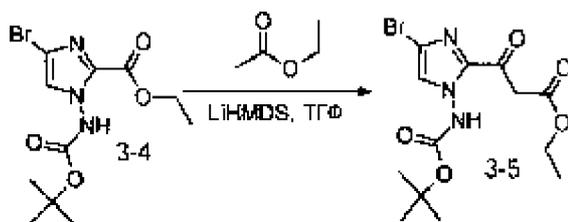


1. Синтез этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-4)



В 500-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (3-3, 20.0 г, 78.4 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (200.0 мл). Затем добавляли NBS (15.3 г, 86.2 ммоль, 1.1 экв.) в несколько приемов. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 1 литра воды. Полученный раствор экстрагировали 3x300 мл этилацетата, органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 2 x200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:8). Получали 15 г (56.2%) этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (3-4) в виде белого твердого вещества.

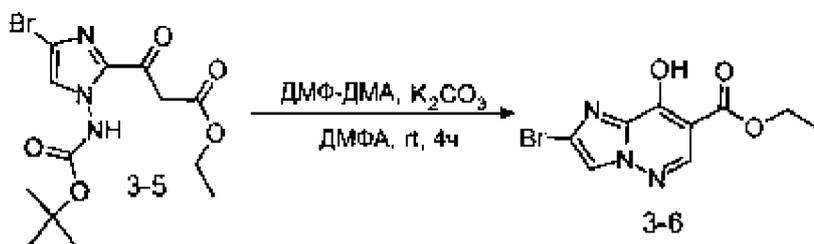
2. Синтез этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксoproпаноата (3-5)



В 1-литровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (3-4, 14 г, 41.9 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (140.0 мл, 1728.0 ммоль, 41.2 экв.), этилацетат (18.5 г, 209.5 ммоль, 5.0 экв.). Затем добавляли LiHMDS (209.5 мл, 209.5 ммоль, 5.0 экв.) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакцию гасили добавлением 200 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл этилацетата, органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 1x200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток переносили на

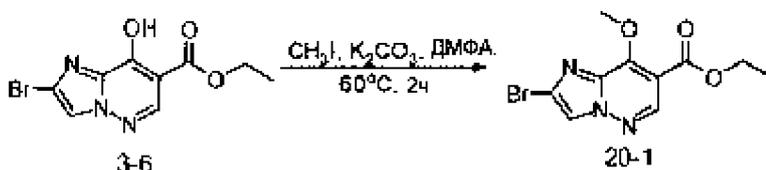
колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали 11.5 г (65.7%) этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноата (3-5) в виде желтого твердого вещества.

3. Синтез этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (3-6)



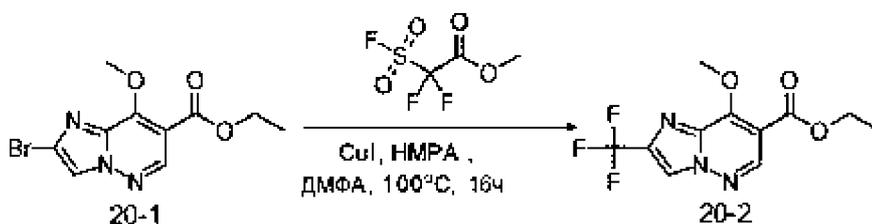
В 250-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу помещали этил 3-[4-бром-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]имидазол-2-ил]-3-оксопропаноат (3-5, 10.0 г, 26.6 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (100.0 мл), K_2CO_3 (3.7 г, 26.6 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА-ДМА (7.9 г, 66.5 ммоль, 2.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл воды. Твердый осадок отделяли фильтрованием. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из ACN, взятого в 10-кратном избытке по объему. Получали 7.5 г (98.6%) этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (3-6) в виде белого твердого вещества.

4. Синтез этил 2-бром-8-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (20-1)



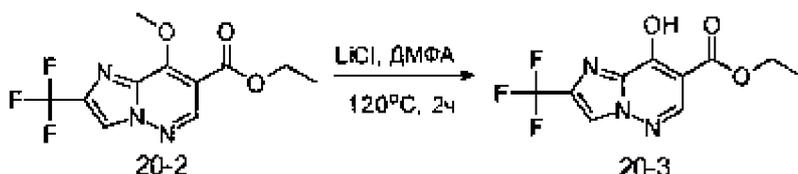
В 250-миллилитровую 3-горлую круглодонную колбу, в которой поддерживали инертную атмосферу пропусканием азота, помещали этил 2-бром-8-гидроксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилат (3-6, 8.0 г, 28.0 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (80.0 мл), K_2CO_3 (7.7 г, 55.9 ммоль, 2.0 экв.), CH_3I (11.9 г, 83.891 ммоль, 3.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Остаток наносили на C18 колонку с (25%~45% 8 мин ACN в воде). Получали 2.9 г (34.0%) этил 2-бром-8-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (20-1) в виде белого твердого вещества.

5. Синтез этил 8-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата (20-2)



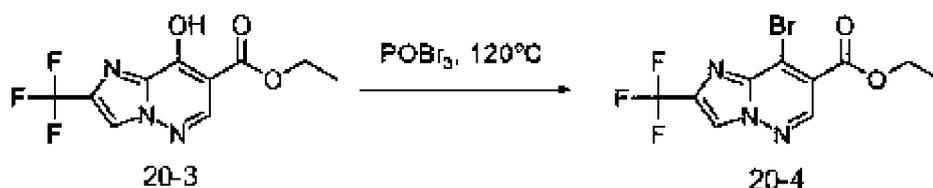
В 40-миллилитровую виалу, которую продували азотом и поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил 2-бром-8-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (20-1, 300.0 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (6.0 мл), метил 2,2-дифтор-2-сульфоацетат (960.2 мг, 5.0 ммоль, 5.0 экв.), НМРА (895.7 мг, 5.0 ммоль, 5.0 экв.), CuI (761.5 мг, 4.0 ммоль, 4.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100°C. Нерастворимый осадок отфильтровывали. Остаток переносили на C18 колонку с (25%~45% 8 мин ACN в H₂O (0.1% ТФУК)). Получали 170 мг (56.6%) этил 8-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (20-2) в виде желтого твердого вещества.

6. Синтез этил 8-гидрокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (20-3)



В 40-миллилитровую виалу, которую продували азотом и поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил 8-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (20-2, 1.8 г, 6.2 ммоль, 1.0 экв.), LiCl (2.6 г, 62.2 ммоль, 10.0 экв.), ДМФА (18.0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 120°C. Остаток переносили на C18 колонку с (75%~83% 8 мин ACN в H₂O (0.1% ТФУК)). Получали 900 мг (52.5%) этил 8-гидрокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (20-3) в виде желтого твердого вещества.

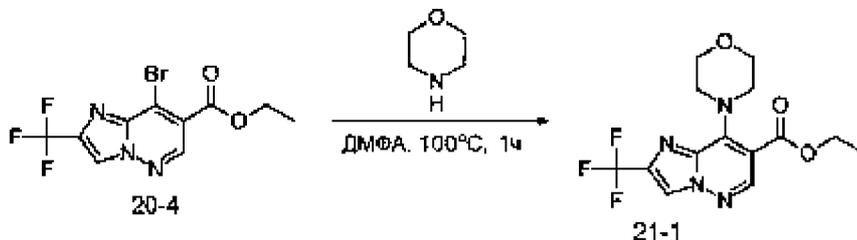
7. Синтез этил 8-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (20-4)



В 40-миллилитровую виалу, которую продували азотом и поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил 8-гидрокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (20-3, 400.0 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв.), POBr₃ (3333.7 мг, 11.6 ммоль, 8.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 120°C. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл смеси вода/лед. Значение pH раствора довели до 8 добавлением Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3x10 мл этилацетата, органические слои объединяли. Результирующую смесь промывали 1x20 мл насыщенного водного раствора

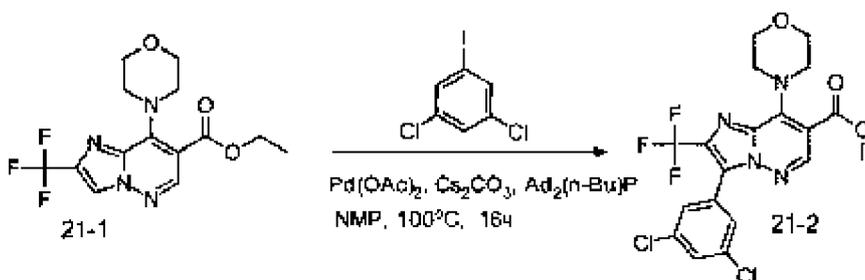
хлорида натрия. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Получали 520 мг (97.3%) этил 8-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (20-4) в виде желтого твердого вещества.

8. Синтез этил 8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (21-1)



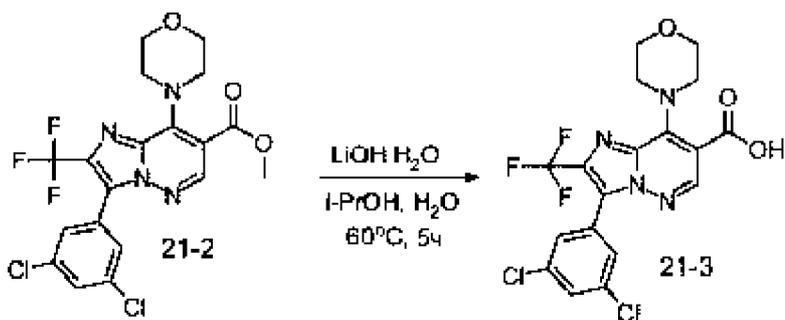
В 8-миллилитровую вials помещали этил 8-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (20-4, 150.0 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (1.5 мл), морфолин (193.3 мг, 2.2 ммоль, 5.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 100°C. Остаток переносили на C18 колонку с (80%–90% 6 мин ACN в H₂O (0.1% муравьиной кислоты)). Получали 110 мг (72.0%) этил 8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (21-1) в виде белого твердого вещества.

9. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (21-2)



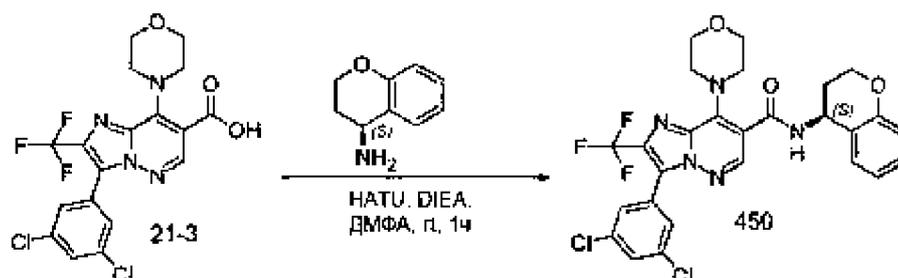
В 8-миллилитровую вials, которую продували азотом и поддерживали инертную атмосферу азота, помещали этил 8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (21-1, 90.00 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), NMP (1.8 мл), 1,3-дихлор-5-иодбензол (214.0 мг, 0.8 ммоль, 3.0 экв.), Cs₂CO₃ (170.3 мг, 0.5 ммоль, 2.0 экв.), Pd(OAc)₂ (11.7 мг, 0.05 ммоль, 0.2 экв.), Ad₂(*n*-Bu)P (28.0 мг, 0.08 ммоль, 0.3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Остаток переносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Получали 110 мг (72.2%) этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (21-2) в виде белого твердого вещества.

10. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (21-3)



В 8-миллилитровую виалу помещали этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (21-2, 110.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), *i*-PrOH (2.1 мл), H₂O (0.7 мл), LiOH·H₂O (75.4 мг, 1.8 ммоль, 8.0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 60°C. Остаток переносили на C18 колонку с (80%~90% 6 мин ACN в H₂O (0.1% муравьиной кислоты)). Получали 70 мг (65.3%) 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (21-3) в виде белого твердого вещества.

11. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (450)

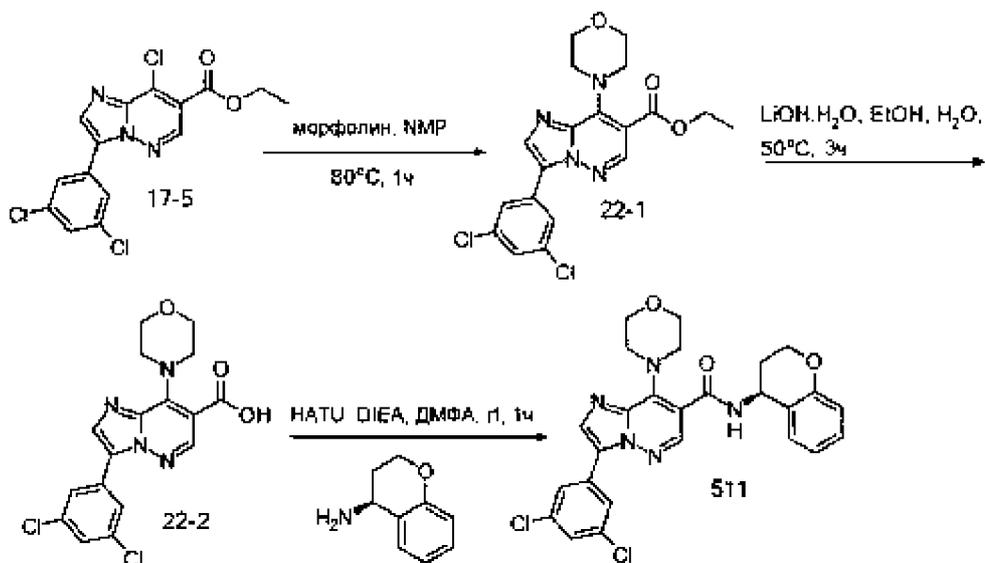


В 8-миллилитровую виалу помещали 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (21-3, 66.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (2.0 мл), (4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-амин (32.0 мг, 0.2 ммоль, 1.5 экв.), DIEA (55.5 мг, 0.4 ммоль, 3.0 экв.), HATU (81.6 мг, 0.2 ммоль, 1.5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Остаток переносили на C18 колонку с (90%~98% 6 мин ACN в H₂O (0.1% муравьиной кислоты)). Получали 35.1 мг (41.4%) 3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-[(4*S*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил]-8-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (450) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.): δ 9.08 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.36 (с, 1H), 7.83 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.66 (д, *J* = 1.9 Гц, 2H), 7.32 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.21-7.15 (м, 1H), 6.94-6.89 (м, 1H), 6.82-6.79 (м, 1H), 5.23-5.16 (м, 1H), 4.30-4.20 (м, 2H), 3.94-3.81 (м, 8H), 2.27-2.16 (м, 1H), 2.08-2.01 (м, 1H).

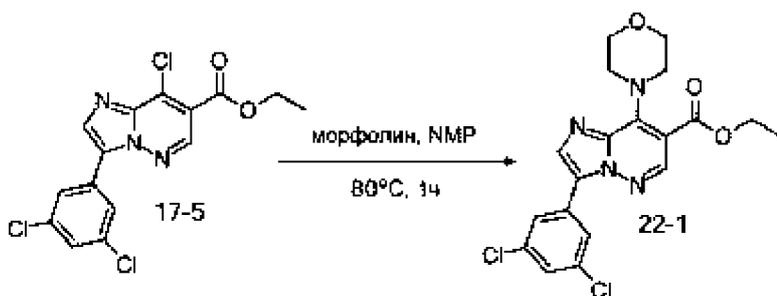
Соед.	¹ H ЯМР спектры
451	(300 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.): δ 9.01 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.82 (т, J = 1.9 Гц, 1H), 7.64 (д, J = 1.9 Гц, 2H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.20-7.14 (м, 1H), 6.93-6.88 (м, 1H), 6.80 (д, J = 8.1, Гц, 1H), 5.20-5.14 (м, 1H), 4.27-4.21 (м, 2H), 3.43 (с, 6H), 2.27-2.13 (м, 1H), 2.14-1.98 (м, 1H)
A408	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8.99 (д, J = 8.11 Гц, 1 H), 8.20 (с, 1 H), 7.73 (д, J = 1.90 Гц, 2 H), 7.62 - 7.69 (м, 1 H), 7.32 (д, J = 6.97 Гц, 1 H), 7.12 - 7.21 (м, 1 H), 6.91 (тд, J = 7.45, 0.95 Гц, 1 H), 6.80 (д, J = 8.24 Гц, 1 H), 5.15 - 5.24 (м, 1 H), 4.18 - 4.31 (м, 2 H), 3.80 - 3.94 (м, 4 H), 3.71 - 3.80 (м, 4 H), 2.47 (с, 3 H), 2.11 - 2.27 (м, 1 H), 1.98 - 2.11 (м, 1 H)
A409	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8.93 (д, J = 8.11 Гц, 1 H), 8.12 (с, 1 H), 7.73 (д, J = 1.90 Гц, 2 H), 7.64 (т, J = 1.90 Гц, 1 H), 7.31 (д, J = 7.10 Гц, 1 H), 7.16 (т, J = 7.40 Гц, 1 H), 6.91 (тд, J = 7.48, 1.01 Гц, 1 H), 6.79 (дд, J = 8.24, 0.76 Гц, 1 H), 5.14 - 5.21 (м, 1 H), 4.16 - 4.31 (м, 2 H), 3.30 (с, 6 H), 2.47 (с, 3 H), 2.09 - 2.25 (м, 1 H), 1.96 - 2.09 (м, 1 H)
A421	(400 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 8.99 (д, J = 7.98 Гц, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.74 (д, J = 8.62 Гц, 2H), 7.30 (д, J = 7.60 Гц, 1H), 7.15 (т, J = 7.30 Гц, 1H), 6.89 (т, J = 7.41 Гц, 1H), 6.78 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.18 (ушир.д, J = 7.73 Гц, 1H), 4.19 - 4.29 (м, 2H), 3.69 - 3.93 (м, 8H), 2.52 - 2.55 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 1.20 - 1.24 (м, 1H)
A422	(400 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 8.99 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.65 - 7.73 (м, 1H), 7.29 - 7.39 (м, 2H), 7.17 (т, J = 7.60 Гц, 1H), 6.91 (т, J = 7.10 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 5.16 - 5.22 (м, 1H), 4.20 - 4.30 (м, 2H), 3.72 - 3.92 (м, 8H), 2.16 - 2.38 (м, 4H), 1.99 - 2.08 (м, 1H)
A460	(400 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 8.93 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.67 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.30 (д, 1H), 7.16 (т, 1H), 6.90 (т, 1H), 6.79 (д, 1H), 5.17 (кв, 1H), 4.24 (м, 2H), 3.41 (с, 6H), 2.35 (с, 3H), 1.97-2.20 (м, 2H)
A461	(400 МГц, ДМСО-d ₆ , м.д.) δ 8.92 (д, 1H), 8.02 (с, 1H), 8.00 (д, 1H), 7.64 (м, 1H), 7.28 (д, 1H), 7.16 (т, 1H), 6.89 (т, 1H), 6.79 (д, 1H), 5.17 (кв, 1H), 4.24 (м, 2H), 3.41 (с, 6H), 2.27 (с, 3H), 1.96-2.19 (м, 2H)
A462	400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8.91 (д, J = 8.1 Гц, 1 H), 8.02 (с, 1 H), 7.27 - 7.44 (м, 3 H), 7.16 (т, J = 7.4 Гц, 1 H), 6.89 (тд, J = 7.5, 1.1 Гц, 1 H), 6.79 (дд, J = 8.2, 1.1 Гц, 1 H), 5.14 - 5.21 (м, 1 H), 3.49 (с, 6 H), 2.52 - 2.52 (м, 2 H), 2.21 (с, 3 H), 2.10 - 2.21 (м, 1 H), 1.95 - 2.05 (м, 1 H)
A463	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8.92 (дд, J = 8.1, 2.3 Гц, 1 H), 8.01 (с, 1 H), 7.86 (дд, J = 8.3, 3.0 Гц, 1 H), 7.50 (ддд, J = 8.6, 7.2, 3.0 Гц, 1 H), 7.28 (д, J = 7.7 Гц, 1 H), 7.16 (т, J = 7.4 Гц, 1 H), 6.89 (т, J = 7.5 Гц, 1 H), 6.79 (д, J = 8.3 Гц, 1 H), 5.13 - 5.20 (м, 1 H), 3.52 (с, 6 H), 2.52 - 2.56 (м, 2 H), 2.28 (с, 3 H), 2.10 - 2.21 (м, 1 H), 1.95 - 2.05 (м, 1 H)
A464	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8.95 (д, J = 8.1 Гц, 1 H), 8.00 (с, 1 H), 7.30 - 7.41 (м, 3 H), 7.00 - 7.30 (м, 2H), 6.91 (тд, J = 7.6, 1.1 Гц, 1 H), 6.75 (дд, J = 8.1, 1.1 Гц, 1 H), 5.15 - 5.20 (м, 1 H), 4.20 - 4.25 (м, 2H), 3.51 (с, 6 H), 2.21 (с, 3 H), 2.11 - 2.21 (м, 1 H), 1.95 - 2.05 (м, 1 H)

Пример получения 16: Соединения 511 и 512 можно получить способом, показанным ниже на Схеме 22:

Схема 22

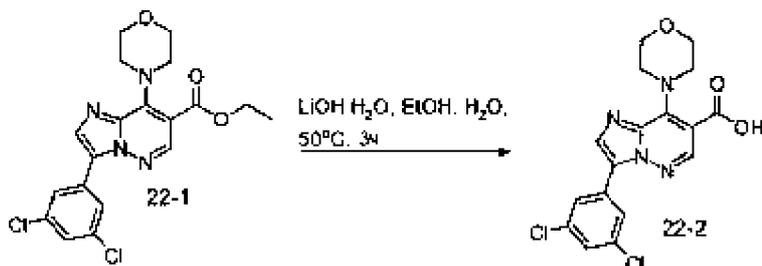


1. Синтез этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (22-1)



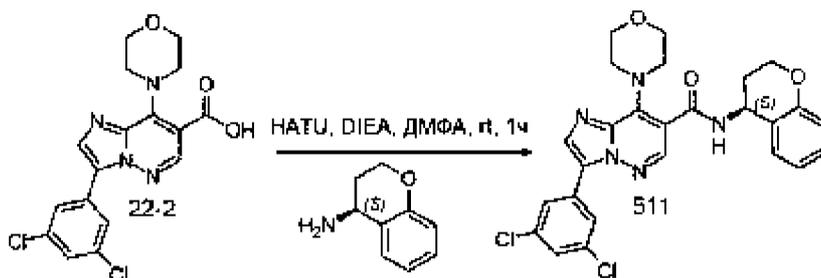
В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали NMP (5.0 мл), этил 8-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (17-5, 100.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), морфолин (0.5 мл, 5.7 ммоль, 23.6 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 65 мг (64.0%) этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (22-1) в виде желтого твердого вещества.

2. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (22-2)



В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали EtOH (2.0 мл), H₂O (1.5 мл), этил 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (22-1, 65.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), LiOH·H₂O (50.0 мг, 1.2 ммоль, 7.7 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 50°C. Использовали HCl (6 моль/л) для доведения значения pH до 4. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 40 мг (65.9%) 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновой кислоты (22-2) в виде желтого твердого вещества.

3. Синтез 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (511)



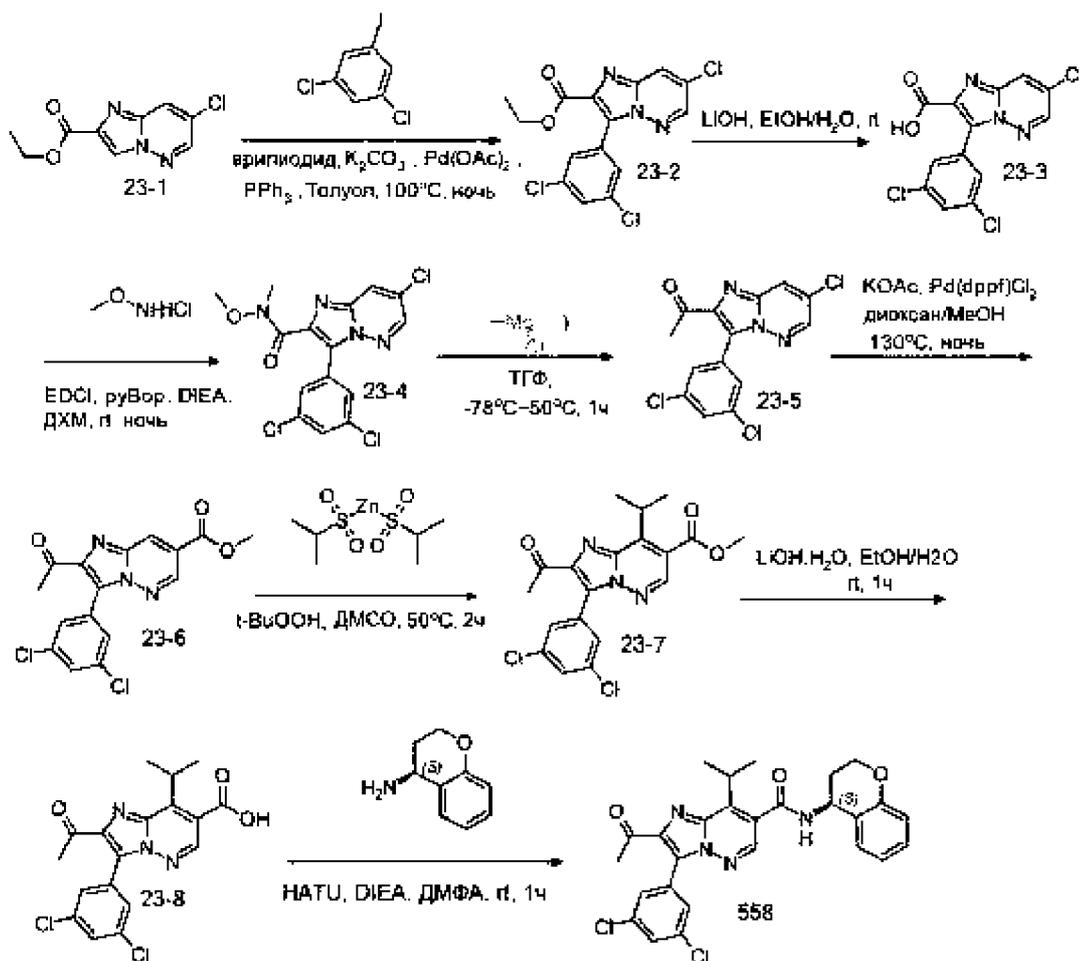
В 40-миллилитровую круглодонную колбу помещали DMF (5.0 мл), 3-(3,5-дихлорфенил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоновую кислоту (22-2, 40.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), (4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин (17.0 мг, 0.1 ммоль, 1.12 экв.), HATU (65.0 мг, 0.2 ммоль, 1.7 экв.), DIEA (38.0 мг, 0.3 ммоль, 2.9 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: H₂O:ACN = 50:50 с повышением до H₂O:ACN = 10:90 в течение 20 минут; Детектор: 254 нм. Получали 37.8 мг (70.9%) 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксамид (511) в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 9.03 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 8.31 (с, 1H), 8.27 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.60 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.21-7.15 (м, 1H), 6.95-6.90 (м, 1H), 6.80-6.80 (м, 1H), 5.23-5.20 (м, 1H), 4.27-4.24 (м, 2H), 3.93-3.78 (м, 8H), 2.23-2.21 (м, 1H), 2.10-2.07 (м, 1H).

¹H ЯМР спектры для 512: (300 МГц, CDCl₃, м.д.) δ 8.36 (с, 1H), 7.98 (д, J = 1.9 Гц, 2H), 7.90 (с, 1H), 7.37-7.35 (м, 1H), 7.32-7.22 (м, 2H), 7.03-6.86 (м, 2H), 6.67 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 5.42-5.34 (м, 1H), 4.43-4.31 (м, 1H), 4.29-4.16 (м, 1H), 3.46 (с, 6H), 2.43-2.36 (м, 1H), 2.27-2.14 (м, 1H)

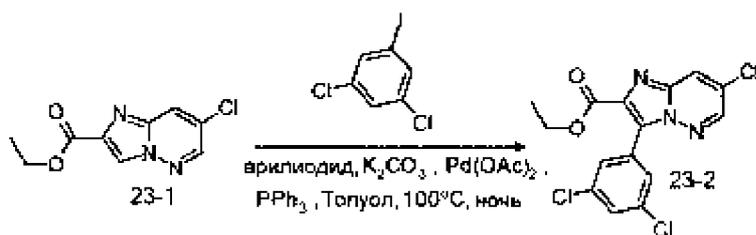
Пример получения 17: Соединение 558 получали согласно приведенной ниже Схеме 23. Соединение 559 квалифицированный специалист в данной области может

получить способом, показанным ниже на Схеме 23.

Схема 23



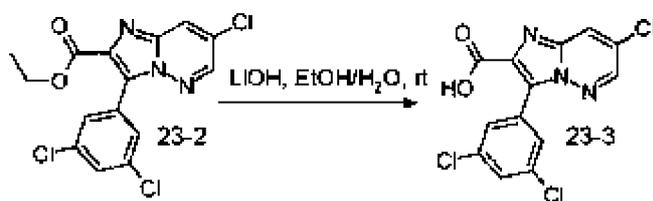
1. Синтез этил 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата (23-2)



В перемешиваемую смесь этил 7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата (23-1, 1.0 г, 4.4 ммоль, 1.0 экв.) и 1,3-дихлор-5-иодбензола (1.8 г, 6.6 ммоль, 1.5 экв.) в толуоле (10 мл, 105.0 ммоль, 23.7 экв.) добавляли K₂CO₃ (1.2 г, 8.9 ммоль, 2.0 экв.) и Pd(OAc)₂ (0.1 г, 0.4 ммоль, 0.1 экв.) и PPh₃ (0.2 г, 0.9 ммоль, 0.2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (5:1), получая этил 7-хлор-3-(3,5-

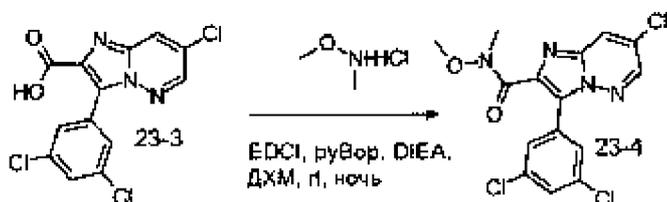
дихлорфенил) имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (23-2, 1.2 г, 73.0%) в виде желтого масла.

2. Синтез 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты (23-3)



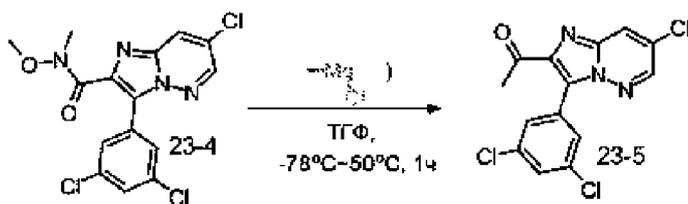
В перемешиваемую смесь этил 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата (23-2, 1.0 г, 2.7 ммоль, 1.0 экв.) в EtOH (8 мл) и H₂O (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (1.13 г, 27.0 ммоль, 10.0 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали в вакууме. Остаток разбавляли добавлением воды (50 мл). Полученную смесь подкисляли до pH 4 добавлением HCl (водн.). Выпавший осадок отделяли фильтрованием и промывали водой (2x10 мл). Полученное твердое вещество сушили под инфракрасным излучением.

3. Синтез 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-метокси-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида (23-4)



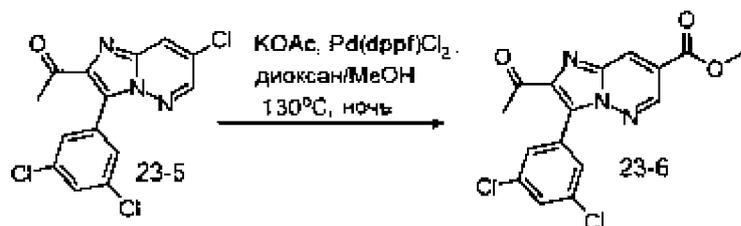
В перемешиваемую смесь 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты (23-3, 1.0 г, 3.0 ммоль, 1.0 экв.) и *N*,*O*-диметилгидроксиламина (0.3 г, 4.4 ммоль, 1.5 экв.) в ДХМ (10 мл, 157.3 ммоль, 53.9 экв.) добавляли EDCI (0.6 г, 2.9 ммоль, 1.0 экв.), PyBOP (1.5 г, 2.9 ммоль, 1.0 экв.) и DIEA (1.1 г, 8.7 ммоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка: силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде, от 50% до 90% градиент аз 10 минут; детектор: УФ 254 нм, получая 400 мг 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)-*N*-метокси-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида (23-4, 35.5%) в виде желтого масла.

4. Синтез 1-[7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]этенона (23-5)



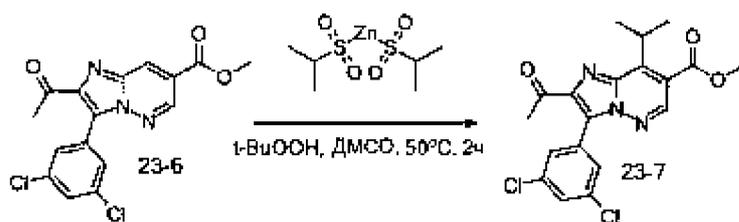
В перемешиваемую смесь 7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)-N-метокси-N-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамид (23-4, 80.0 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (2 мл, 24.7 ммоль, 119.0 экв.) добавляли хлорметилмагний (77.6 мг, 1.0 ммоль, 5.0 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Результирующую смесь перемешивали в течение 60 минут при 50°C в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) при комнатной температуре. Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x4 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА 4:1), получая 1-[7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]этанон (23-5, 40 мг, 56.6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

5. Синтез метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (23-6)



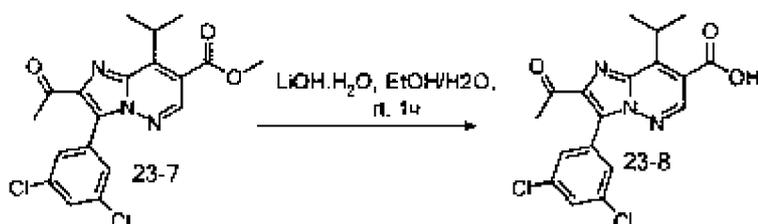
В раствор 1-[7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]этанона (23-5, 40.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.) в 1 мл MeOH и диоксане (2 мл) добавляли KOAc (34.6 мг, 0.4 ммоль, 3.0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9.6 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.) в автоклаве. Полученную смесь продували азотом 2 минуты, затем подавали монооксид углерода под давлением 30 атм при 130°C на ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, удаляя нерастворенные частицы. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА 3:1), получая 20 мг метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (23-6, 46.8%) в виде желтого твердого вещества.

6. Синтез метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (23-7)



В перемешиваемую смесь метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (23-6, 20.0 мг, 0.05 ммоль, 1.0 экв.) и 2-[(пропан-2-сульфонил)цинксульфони]пропане (46.1 мг, 0.2 ммоль, 3.0 экв.) in ДМСО (2 мл) добавляли *t*-BuOOH (28.6 мг, 0.3 ммоль, 5.0 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли добавлением воды (10 мл). Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА 2:1), получая метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилат (23-7, 10 мг, 44.8%) в виде желтого масла.

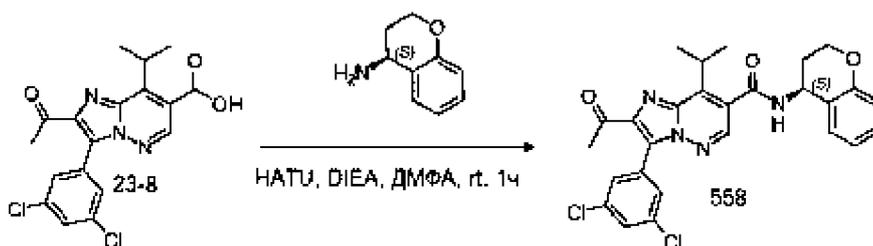
7. Синтез 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-8-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7- карбоновой кислоты (23-8)



В перемешиваемую смесь метил 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (23-7, 10.0 мг, 0.02 ммоль, 1.0 экв.) в EtOH (1 мл) и H₂O (0.5 мл) добавляли LiOH·H₂O (10.3 мг, 0.25 ммоль, 10.0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Результирующую смесь упаривали в вакууме. Остаток разбавляли добавлением воды (5 мл). Полученную смесь подкисляли до pH 4 добавлением HCl (водн.). Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт (23-8) использовали в следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

8. Синтез 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-

ил]-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазин (558)

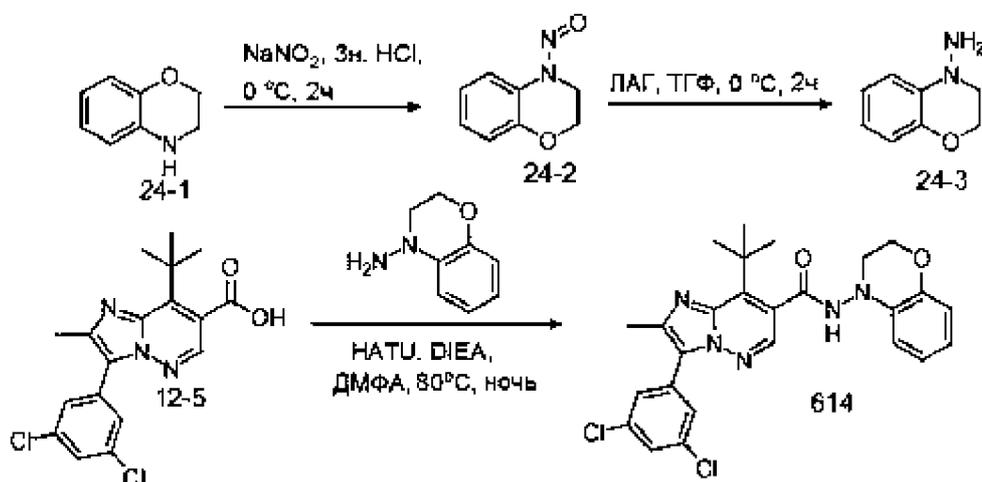


В перемешиваемую смесь 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоновой кислоты (23-8, 10.0 мг, 0.02 ммоль, 1.0 экв.) и (4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амина (5.7 мг, 0.04 ммоль, 1.5 экв.) в ДМФА (1 мл, 12.9 ммоль, 506.8 экв.) добавляли DIEA (9.9 мг, 0.07 ммоль, 3.0 экв.) и HATU (14.5 мг, 0.04 ммоль, 1.5 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Gradient: изократические условия), получая 11 ммг 2-ацетил-3-(3,5-дихлорфенил)-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-8-изопропилимидазо[1,2-b]пиридазина (558, 95.0%) в виде твердого вещества. (400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ : 8.31 (с, 1H), 7.56 (с, 2H), 7.45 (с, 1H), 7.225-7.21 (м, 1H), 6.97-6.93 (м, 1H), 6.88-6.86 (м, 1H), 6.06-6.05 (м, 1H), 5.38-5.36 (м, J = 4.5 Гц, 1H), 4.38-4.34 (м, 1H), 4.21-4.16 (м, 1H), 3.73-3.67 (м, 1H), 2.75 (с, 3H), 2.43-2.38 (м, 1H), 2.23-2.20 (м, 1H), 1.68 (т, J = 7.4 Гц, 6H).

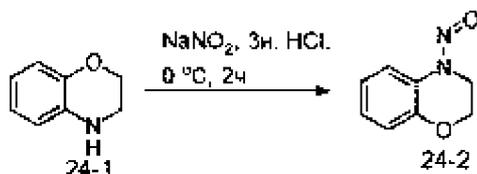
^1H ЯМР спектры для 559: (400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ : 8.44 (с, 1H), 7.88 (с, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.26-7.21 (м, 2H), 6.98-6.94 (м, 1H), 6.90 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.08-6.07 (м, 1H), 5.40-5.36 (м, 1H), 4.39-4.34 (м, 1H), 4.21-4.15 (м, 1H), 3.71-3.64 (м, 1H), 2.44-2.39 (м, 1H), 2.26-2.20 (м, 1H), 1.65-1.54 (м, 6H)

Пример получения 18: Соединение 614 можно получить способом, изображенным ниже на Схеме 24.

Схема 24

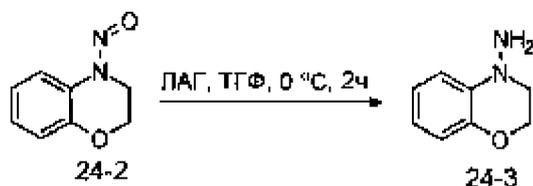


1. Синтез 4-нитрозо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина



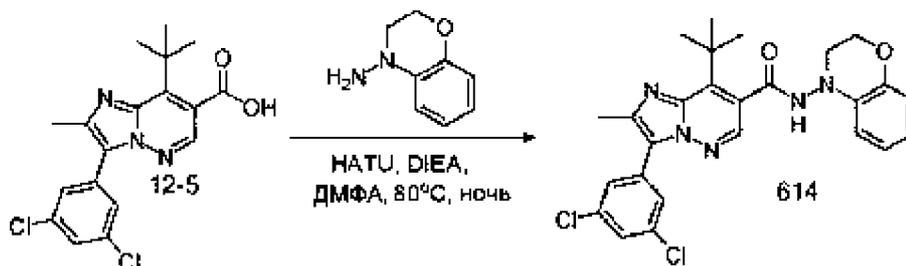
В 500-миллилитровую круглодонную колбу добавляли метил 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (24-1, 3.0 г, 22.2 ммоль, 1.0 экв.) и 3М/НСl (300 мл) и NaNO_2 (1.8 г, 26.1 ммоль, 1.2 экв.) добавляли по каплям/ порциями при 2 часов при 0°C в атмосфере азота. Результирующую смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10:01) и получая 4-нитрозо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (24-2, 2.7 г, 75.1%) в виде желтого масла.

2. Синтез 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-амина



В 500-миллилитровую круглодонную колбу добавляли метил 4-нитрозо-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (24-2, 2.7 г, 19.2 ммоль, 1.0 экв.) и ТГФ (300 мл) и ЛАН (1.35 г, 1.9 ммоль, 2.0 экв.) добавляли по каплям/ порциями при 2 часов при 0°C в атмосфере азота. Результирующую смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10:01) и получая 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-амин (24-3, 2.2 г, 44.9%) в виде желтого масла.

3. Синтез 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-N-(2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида (614)



В перемешиваемую смесь 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоновой кислоты (12-5, 100.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.) и 2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-4-амина (119.1 мг, 0.8 ммоль, 3.0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (170.8 мг, 1.3 ммоль, 5.0 экв.) и HATU (301.6 мг, 0.8 ммоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре. Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 80°C . Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Остаток очищали методом

обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка: С18 силикагель; подвижная фаза: АСН в воде, градиент от 40% до 95% за 10 минут; детектор: УФ 254 нм, получая 8-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-N-(2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метилимидазо[1,2-b] пиридазин-7-карбоксамид (614, 43.8 мг, 32.5%) в виде не совсем белого твердого вещества. (300 МГц, ДМСО-d₆, м.д.) δ 10.44 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.76 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 7.61 (т, J = 2.1 Гц, 1H), 7.05-6.96 (м, 1H), 6.88-6.82 (м, 1H), 6.79-6.66 (м, 2H), 4.36-4.33 (м, 2H), 3.65-3.62 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 1.73 (с, 9H).

Биологические примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано описанными ниже биологическими примерами, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения конкретными описанными методиками. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления и не ограничивают объем изобретения. Следует также понимать, что возможны другие варианты осуществления, их модификации и эквиваленты, понятные квалифицированным специалистам в данной области, без выхода за рамки сути настоящего изобретения и объема притязаний, заявленного в Формуле изобретения.

Биологический пример 1: Методика скрининга для теста активности соединений против микрофилярий *Dirofilaria immitis*.

4-6 сотен микрофилярий *Dirofilaria immitis* помещали в лунки микропланшета, содержащие среду RPMI и испытуемое соединение в 100%-ном ДМСО. Планшеты выдерживали три дня при 37°C и 5% CO₂. Эффективность соединения определяли по подвижности микрофилярий в сравнении со средней подвижностью в контрольных лунках, содержащих только ДМСО. Проводили анализ зависимости эффекта от дозы для определения значения EC₅₀. Соединения 298-0, 304, 295, 296, A412, A406, A405, A411, A400, A401, 325, A419, 513-0, 450, A435, A439 и A442 показали значения EC₅₀ между 0.1 мкМ и 1 мкМ. Соединения 279, 273, 276, 294, 322, 323, 326-0, 323-0, 352, 364, 371, 373, 298, 419, A403, A413, A407, A414, A449, A448, A447, A441, 512, 511, 513, 418, A428, A427, 305, 451 и 558 показали значения EC₅₀ между 0.01 мкМ и 0.1 мкМ. Соединения 308, 271, 274, 306, 297, A410, 277, 299-0, 293, 275, 175, 573, 614, 572, 528, 560, 420, A422, 523 и 527 показали значения EC₅₀ между 0.001 мкМ и 0.01 мкМ; и Соединения 307, 324, 345, 524, 526 и A421 показали значения EC₅₀ ниже 0.001 мкМ.

Биологический пример 2: Методика скрининга для теста активности соединений против *Haemonchus contortus*.

Двадцать личинок L1 *Haemonchus contortus* помещали в лунки микропланшета, содержащие питательную среду и тестируемое соединение в ДМСО. Анализ проводили на

4-й день, определяя степень развития личинок из L1 до L3. Личинки, подвергавшиеся воздействию только ДМСО, служили контролем. Проводили исследование зависимости силы эффекта от дозировки, чтобы определить значение EC_{50} . Соединения 174, 366, 320-0, 369, 365, 321, 394, 298-0, 323-0, 323, 325, 296, 304-0, 373, 398, А404, 370, 326 и 299 продемонстрировали активность и показали значения EC_{50} между 1 мкМ и 10 мкМ. Соединения 304, А405, А414, А403, А401, 371, 364, 352, 308, 320, 298, 299-0, 327, 324, 279 и 275 показали значения EC_{50} между 0.1 мкМ и 1 мкМ. Соединения 175, 272, 273, 295, 326-0, 277, 294, 344, А408, А410, А412, А409, А413 и А400 показали значения EC_{50} между 0.01 мкМ и 0.1 мкМ; и соединения 297, 306, 271, 345 и 274 показали значения EC_{50} ниже 0.01 мкМ.

Биологический пример 3: Методика скрининга для теста активности соединений против личинок *Dirofilaria immitis* стадии L4.

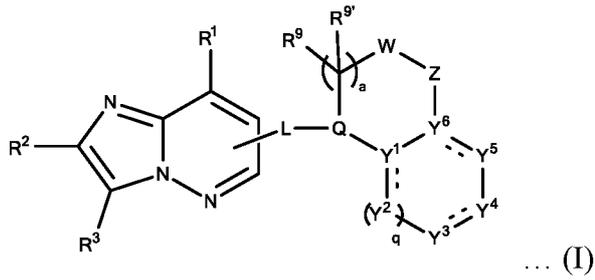
От четырех до шести личинок *Dirofilaria immitis* стадии L4 помещали в лунки микропланшета, содержащие питательную среду и тестируемое соединение в 100%-ном ДМСО. Планшеты выдерживали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3 дней и затем определяли жизнеспособность личинок. Эффективность соединения определяли сравнением подвижности личинок L4, подвергавшихся воздействию соединения, с усредненной подвижностью личинок в контрольном образце, содержащем только ДМСО. Проводили исследование зависимости силы эффекта от дозировки, чтобы определить значение EC_{50} . Соединения 366, 320-0, 365, 321, 304-0 и 329 показали значения EC_{50} между 1 мкМ и 10 мкМ, соединения 325, 323 и 370 показали значения EC_{50} между 0.1 мкМ и 1 мкМ. Соединения 276, 322, 320, 364, 326, 298-0, 299, 323-0, 296, 295 и 307 показали значения EC_{50} между 0.01 мкМ и 0.1 мкМ. Соединения 304, 175, 272, 294, 273, 344, 275, 327, 326-0, 299-0, 298, 277, 324 и 297 показали значения EC_{50} между 0.001 мкМ и 0.01 мкМ. Соединения 308, 271, 293, 345, 371 и 306 показали значения $EC_{50} < 0.001$ мкМ.

* * *

Несмотря на подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что описанное выше изобретение не ограничивается только конкретными деталями, указанными выше в описании, поскольку возможно много их вариаций и модификаций без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

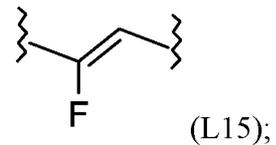
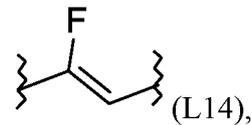
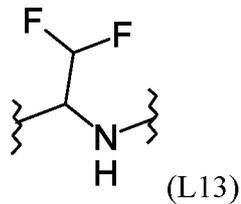
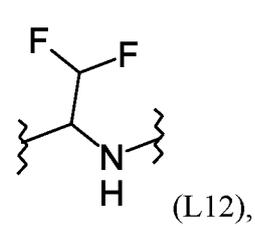
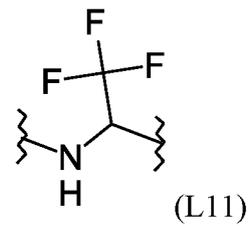
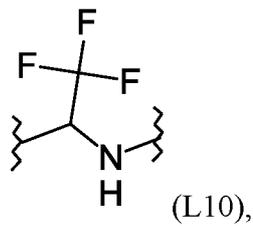
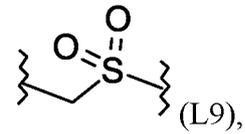
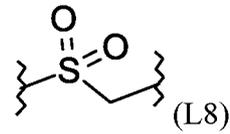
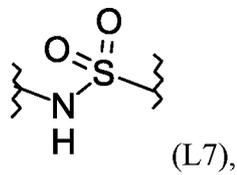
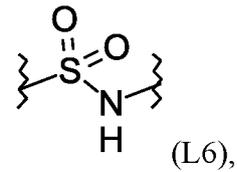
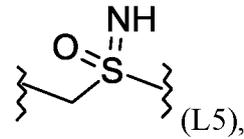
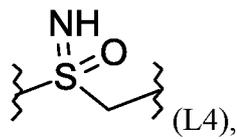
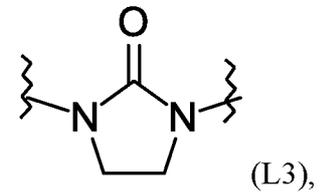
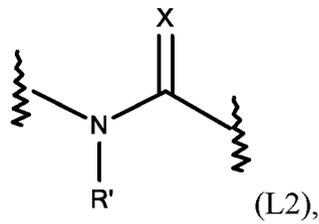
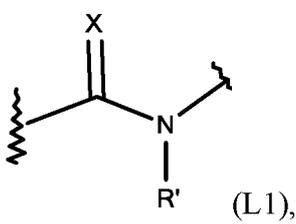
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



где:

L представляет собой L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14 или L15:



R' представляет собой атом водорода, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил;

R¹ представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно

замещенный алкинил, необязательно замещенную алкокси-группу, необязательно замещенную алкенилокси-группу, необязательно замещенную алкинилокси-группу, необязательно замещенный алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкиламиноалкил, необязательно замещенный диалкиламиноалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенную циклоалкокси-группу, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, аминокарбонил, необязательно замещенный алкиламинокарбонил, необязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный алкил или галогеналкил), $-SF_5$ или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную алкокси-группу, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил; необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенную циклоалкокси-группу, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный алкиламинокарбонил, необязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный алкил или галогеналкил), $-SF_5$ или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^3 представляет собой атом водорода, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный алкоксикарбонил,

аминокарбонил, необязательно замещенный алкиламинокарбонил, необязательно замещенный диалкиламинокарбонил, $-S(O)_p$ (необязательно замещенный алкил), $-SF_5$, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный 6-10-членный арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, спироциклическую гетероциклил-карбоциклильную группу, спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу, спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^4 и $R^{4'}$ в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную алкокси-группу, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенную циклоалкокси-группу, необязательно замещенный алкилкарбонил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, алкиламинокарбонил или ди(алкил)аминокарбонил, необязательно замещенную алкилкарбонилокси-группу, необязательно замещенную алкилкарбониламино-группу, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-SF_5$, $-SO_p$ (необязательно замещенный алкил или галогеналкил); или R^4 вместе с $R^{4'}$ совместно формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; или $-NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^8 представляет собой атом водорода, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, алкенил или алкинил;

R^9 и $R^{9'}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу или циклоалкокси-группу, или R^9 вместе с $R^{9'}$ формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя

карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены;

Q представляет собой N или C-R⁸;

X представляет собой O, S или N-R⁷;

Y¹ и Y⁶ каждый независимо представляют собой N, C или -CR⁴-;

Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ каждый независимо представляют собой N, NR', S, O, -CR⁴- или CR⁴R^{4'};

W представляет собой CR⁵R⁶, O, SO_p или N-R⁷,

Z представляет собой CR⁵R⁶, O, SO_p или N-R⁷,

где

R⁵ и R⁶ в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу или циклоалкокси-группу; или R⁵ вместе с R⁶ формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены;

R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₄-алкил; и

где максимум три из Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ и Y⁶ представляют собой гетероатомы;

a равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

p в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; и

пунктирные линии (-----) означают простую или двойную связь;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1,

где:

R¹ представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, гидрокси-C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, амино-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₂-C₆-алкенилокси-группу, C₂-C₆-галогеналкенилокси-группу, C₂-C₆-алкинилокси-группу, C₂-C₆-галогеналкинилокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, необязательно замещенный арил, необязательно

замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкенил, необязательно замещенную C₃-C₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил, -SF₅, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил) или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R² представляет собой атом водорода, циано-группу, галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный фенил; необязательно замещенную фенилокси-группу, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкенил, необязательно замещенную C₃-C₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил), SF₅ или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкенил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил, -SF₅, -S(O)_p(C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил), необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил,

содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую гетероциклил-гетероциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-карбоциклильную группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклил-гетероциклильную группу или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^4 и $R^{4'}$ в каждом случае независимо представляют собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил, C₂-C₆-галогеналкинил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкокси-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₈-циклоалкил, необязательно замещенную C₃-C₈-циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный C₁-C₆-алкилкарбонил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламиникарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокарбонил, необязательно замещенную C₁-C₆-алкилкарбонилокси-группу, необязательно замещенную C₁-C₆-алкилкарбониламино-группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, $-SF_5$, $-SO_p$ (необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил); или R^4 вместе с $R^{4'}$ совместно формируют 2-6-членную цепочку, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; или $-NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклильную группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^8 представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил;

R^9 и $R^{9'}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу или C₃-C₈-циклоалкокси-группу, или R^9 вместе с $R^{9'}$ формируют 2-6-членную цепочку,

необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, образуя карбоциклическое или гетероциклическое кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены; и

R' представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил или необязательно замещенный фенил.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, где

R^1 представляет собой атом водорода, циано-группу, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенную C_1 - C_4 -алкокси-группу, необязательно замещенный C_2 - C_4 -алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_4 -алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный 5-, 6-, или 7-членный гетероцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную арилокси-группу, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилкарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкиламинкарбонил, необязательно замещенный C_1 - C_4 -диалкиламинкарбонил, необязательно замещенный алкил- SO_p -, галогеналкил- SO_p -, амино-группу, -NH- необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой необязательно замещенный алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещенной;

R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, нитро-группу, -OH, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенную C_1 - C_4 -алкокси-группу, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, амино-группу, NH-необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, $-SF_5$, или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членную гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещенной, $-SO_p$ (необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или галогеналкил);

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 5-11-членную спироциклическую гетероциклическую карбоциклическую группу, 5-11-членную спироциклическую гетероциклическую гетероциклическую группу, 5-11-членную спироциклическую карбоциклическую карбоциклическую группу или 5-11-членную спироциклическую карбоциклическую гетероциклическую группу, каждый из которых может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, циано-группу, нитро-группу, -ОН, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенную C_1 - C_4 -алкокси-группу, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, амино-группу, NH-необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, $-SF_5$ или $-NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил; или R^c и R^d могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членную гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещенной, SO_p (необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил или галогеналкил).

4. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 3, где Q представляет собой N.
5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 3, где Q представляет собой $C-R^8$.
6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 5, где X представляет собой O.
7. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 5, где X представляет собой S.
8. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, где a равен 1, и q равен 1.
9. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, где a равен 0, и q равен 0.
10. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 7, где a равен 1, и q равен 0.
11. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 10, где:

L представляет собой L_1 ;

R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил;

R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил, гидрокси- C_1 - C_4 -галогеналкил, алкокси- C_1 - C_4 -алкил, алкокси- C_1 - C_4 -галогеналкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -галогеналкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_2 - C_4 -галогеналкинил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_4 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкиламинокарбонил, ди- C_1 - C_4 -алкиламинокарбонил, ди- C_1 - C_6 -галогеналкиламинокарбонил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 - 3 гетероатомов N, S или O, или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, $-SF_5$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -галогеналкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_2 - C_4 -галогеналкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил,

С₁-С₄-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₄-алкиламинокарбонил, С₁-С₄-галогеналкиламинокарбонил, ди-С₁-С₄-алкиламинокарбонил, ди-С₁-С₄-галогеналкиламинокарбонил, -SO_p(необязательно замещенный С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкил) или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкил;

R³ представляет собой С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-галогеналкил, необязательно замещенный С₃-С₈-циклоалкил, С₁-С₆-алкилкарбонил, С₁-С₆-галогеналкилкарбонил, С₁-С₆-алкоксикарбонил, С₁-С₆-галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, С₁-С₆-галогеналкиламинокарбонил, ди-С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди-С₁-С₆-галогеналкиламинокарбонил, -SO_p(необязательно замещенный С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил), -SF₅, необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, 5-11-членную спироциклическую гетероцикл-карбоциклическую группу, 5-11-членную спироциклическую гетероцикл-гетероциклическую группу, 5-11-членную спироциклическую карбоцикл-карбоциклическую группу, где каждое кольцо в спироциклической группе содержит 3, 4, 5 или 6 атомов; или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, С₁-С₆-алкил или С₁-С₆-галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R⁴ в каждом случае независимо представляет собой атом водорода, галоген, -SF₅, С₁-С₆-алкил, С₁-С₄-галогеналкил, С₁-С₄-алокси-группу, С₁-С₄-галогеналокси-группу, -SO_p(необязательно замещенный С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкил) или -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой H, С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкил;

R⁸ представляет собой атом водорода, галоген, С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-галогеналкил;

X представляет собой O или S;

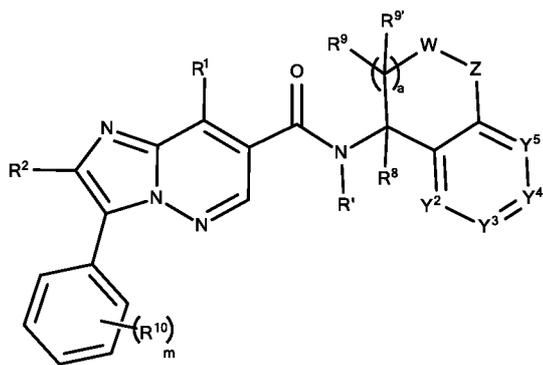
Z представляет собой O; и

W представляет собой CR⁵R⁶.

12. Соединение формулы (I) по п. 11, где a равен 1, и q равен 1.

13. Соединение формулы (I) по п. 11, где a равен 0 или 1, и q равен 0.

14. Соединение формулы (I) по п. 11, которое представляет собой соединение формулы (Ie):



... (Ie)

где:

R^{10} каждый независимо представляет собой галоген, циано-группу, гидроксил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенную C_3 - C_8 -циклоалкилокси-группу, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_8 -галогенциклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси-группу, C_1 - C_4 -галогеналкокси-группу, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -галогеналкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_2 - C_6 -галогеналкинил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенную фенилокси-группу, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламиникарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкиламиникарбонил, ди- C_1 - C_6 -алкиламиникарбонил, ди- C_1 - C_6 -галогеналкиламиникарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил), где p равен 0, 1 или 2, SF_5 или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, гидроксид- C_1 - C_4 -алкил, алкокси- C_1 - C_4 -алкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -галогеналкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_2 - C_4 -галогеналкинил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_4 -алкиламиникарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкиламиникарбонил, ди- C_1 - C_4 -алкиламиникарбонил, ди- C_1 - C_6 -галогеналкиламиникарбонил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 - 3 гетероатомов N, S или O, или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, 3-, 4-, 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил), -SF₅ или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил;

R^4 представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил), -SF₅ или -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил;

R^5 и R^6 независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил;

R^7 представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкил;

R^8 представляет собой атом водорода;

R^9 и $R^{9'}$ независимо представляют собой атом водорода, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил;

Z представляет собой CR⁵R⁶ или O;

Y², Y³, Y⁴, Y⁵ независимо представляют собой CR⁴ или N;

a равен 0 или 1; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

15. Соединение по п. 14, где каждый R¹⁰ независимо представляет собой галоген, и m равен 2 или 3.

16. Соединение по п. 14, где каждый R¹⁰ независимо представляет собой хлор или фтор, и m равен 2 или 3.

17. Соединение по п. 14, где:

каждый R¹⁰ независимо представляет собой хлор или фтор;

m равен 2 или 3;

R¹ представляет собой C₁-C₃-алкил или -NR^aR^b;

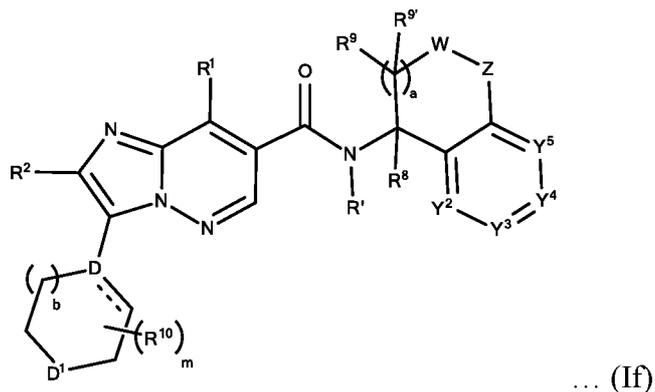
R² представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил;

W представляет собой CH₂;

Z представляет собой O; и

R⁹ и R^{9'} каждый представляют собой атом водорода.

18. Соединение по п. 11, которое представляет собой соединение формулы (If):



где

R^{10} независимо представляет собой циано-группу, галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси-группу, C_1 - C_6 -галогеналкокси-группу, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -галогеналкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_2 - C_6 -галогеналкинил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкокси- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный фенил; необязательно замещенную фенилокси-группу, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно замещенную C_3 - C_8 -циклоалкилокси-группу, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклил содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкоксикарбонил, аминкарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинкарбонил, C_1 - C_6 -галогеналкиламинкарбонил, ди- C_1 - C_6 -алкиламинкарбонил, ди- C_1 - C_6 -галогеналкиламинкарбонил, $-SO_p$ (необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил), где p равен 0, 1 или 2, SF_5 или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, Si и S, и необязательно может быть замещенной;

R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, гидроксид- C_1 - C_4 -алкил, алкокси- C_1 - C_4 -алкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -галогеналкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_2 - C_4 -галогеналкинил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкилкарбонил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкоксикарбонил, аминкарбонил, C_1 - C_4 -алкиламинкарбонил, C_1 - C_4 -галогеналкиламинкарбонил, ди- C_1 - C_4 -алкиламинкарбонил, ди- C_1 - C_6 -галогеналкиламинкарбонил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 1 - 3 гетероатомов N, S или O, или $-NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -

галогеналкил; или R^a и R^b могут формировать вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-, 4-, 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая может включать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть замещенной;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₄-алкокси-группу, C₁-C₄-галогеналкокси-группу, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил), -SF₅ или -NR^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил;

R^4 и $R^{4'}$ независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси-группу, C₁-C₆-галогеналкокси-группу, -SO_p(необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил), -SF₅ или -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой H, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-галогеналкил;

R^7 представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкил;

R^8 представляет собой атом водорода;

R^9 и $R^{9'}$ каждый представляют собой атом водорода;

D представляет собой N, SiR¹¹, где R^{11} представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил, C или C-R⁴;

D¹ представляет собой N, O, SiR¹¹R¹², где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил, -CR⁴R^{4'}, S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2; или

D¹ представляет собой CR⁴R^{4'}, где R^4 и $R^{4'}$ совместно формируют 2-5-членную цепочку, необязательно замещенную в цепочке одним гетероатомом, выбранным из N и O, с образованием спироциклической группы;

Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 независимо представляют собой CR⁴ или N;

m равен 0, 1, 2 или 3; и

b равен 0 или 1.

19. Соединение по п. 14, где

R^1 представляет собой C₁-C₄-алкил, C₂-C₄ алкенил, amino-группу, C₁-C₄-алкиламино-группу, ди(C₁-C₄-алкил)амино-группу, морфолин, пиранил, тетрагидропиранил или дигидропиранил;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, циано-группу, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил; и

R^4 в каждом случае независимо представляет собой атом водорода, галоген, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄ галогеналкил.

20. Соединение по п. 19, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино-группу, морфолин, пиранил, тетрагидропиранил или дигидропиранил;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил;

и

R^4 в каждом случае независимо представляет собой атом водорода, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил;

R^{10} представляет собой хлор или фтор; и

m равен 2 или 3.

21. Соединение по п. 18, где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_2 - C_4 алкенил, амино-группу, C_1 - C_4 -алкиламино-группу, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино-группу, морфолин, пиранил, тетрагидропиранил или дигидропиранил;

R^2 представляет собой атом водорода, галоген, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

D представляет собой N или CH ;

D^1 представляет собой O , $Si(CH_3)_2$ или CH_2 ; и

R^4 в каждом случае независимо представляет собой атом водорода, галоген, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 галогеналкил.

22. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где каждый из Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляют собой $-C-R^4$.

23. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^2 представляет собой N ; и Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляют собой $-C-R^4$.

24. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^3 представляет собой N ; и Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

25. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^4 представляет собой N , и Y^2 , Y^3 и Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

26. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^5 представляет собой N , и Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляют собой $-CR^4$.

27. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^2 и Y^3 представляют собой N ; и Y^4 и Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

28. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^3 и Y^4 представляют собой N ; и Y^2 и Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

29. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^4 и Y^5 представляют собой N ; и Y^2 и Y^3 независимо представляют собой $-CR^4$.

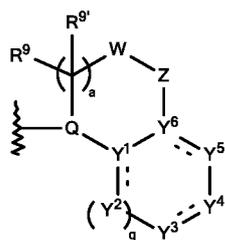
30. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^2 и Y^4 представляют собой N ; и Y^3 и

Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

31. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^3 и Y^5 представляют собой N; и Y^2 и Y^4 независимо представляют собой $-CR^4$.

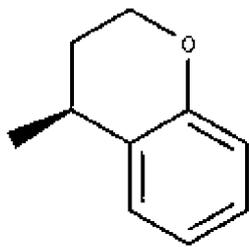
32. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где Y^3 и Y^4 представляют собой N; и Y^2 и Y^5 независимо представляют собой $-CR^4$.

33. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, изображенную ниже в таблице, где X представляет собой атом кислорода, R^7 представляет собой атом водорода; и

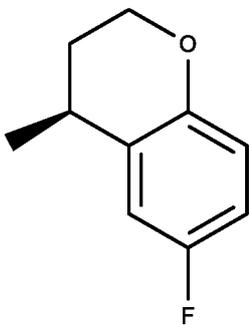


группа

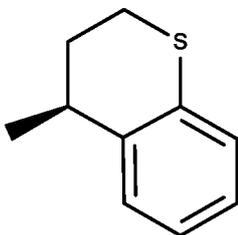
представляет собой следующие группы:



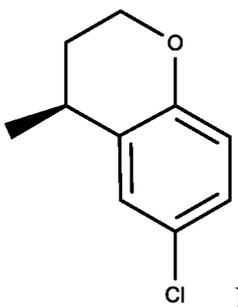
Кольцевая система A;



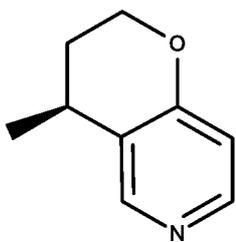
Кольцевая система B;



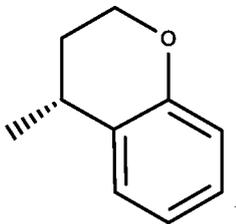
Кольцевая система C;



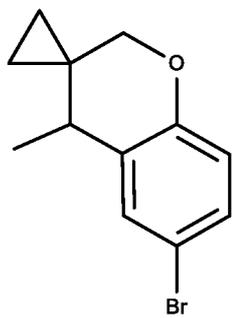
Кольцевая система D;



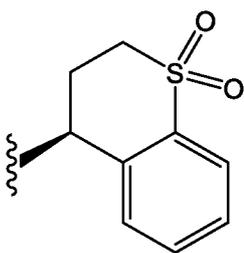
Кольцевая система E;



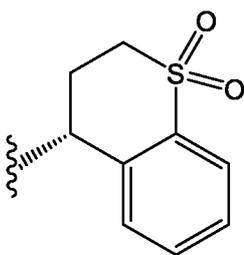
Кольцевая система F;



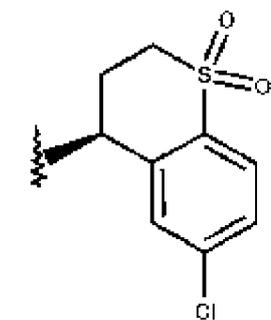
Кольцевая система G;



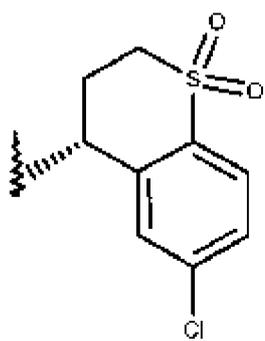
Кольцевая система H;



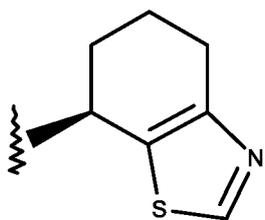
Кольцевая система I;



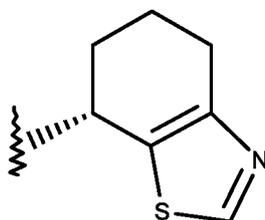
Кольцевая система J;



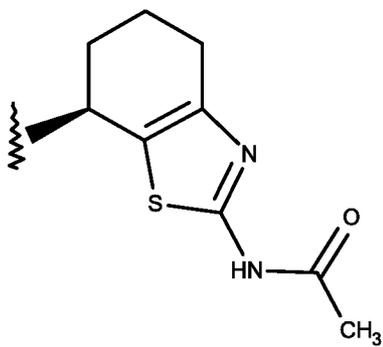
Кольцевая система К;



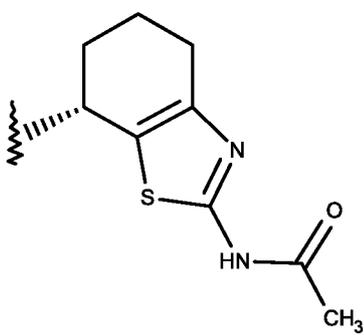
Кольцевая система L;



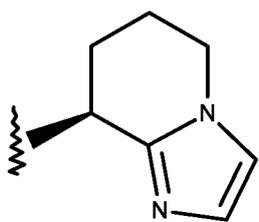
Кольцевая система M;



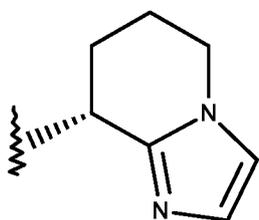
Кольцевая система N;



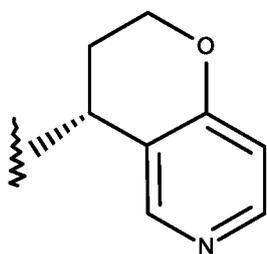
Кольцевая система O;



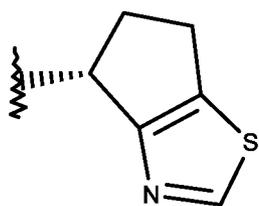
Кольцевая система P;



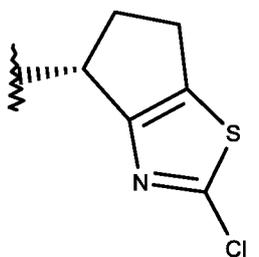
Кольцевая система Q;



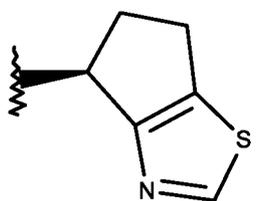
Кольцевая система R;



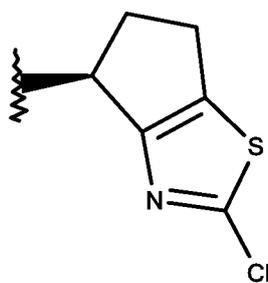
Кольцевая система S;



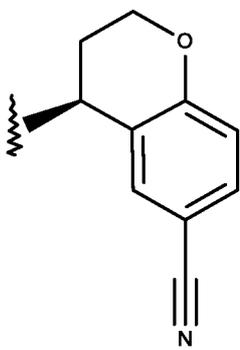
Кольцевая система T;



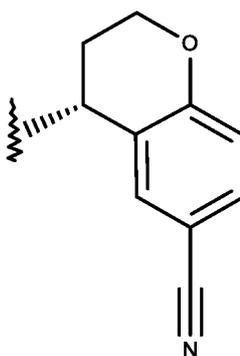
Кольцевая система U;



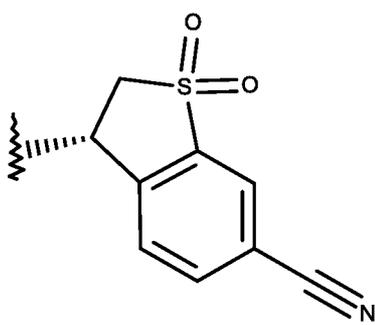
Кольцевая система V;



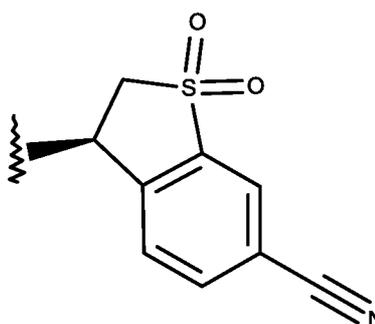
Кольцевая система X;



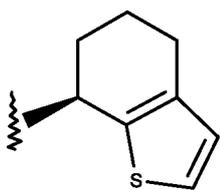
Кольцевая система Y;



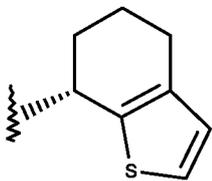
Кольцевая система Z;



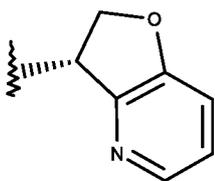
Кольцевая система AA;



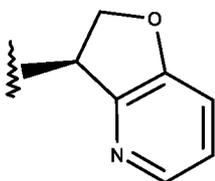
Кольцевая система АВ;



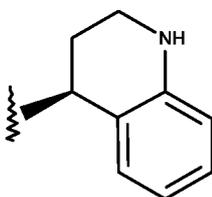
Кольцевая система АС;



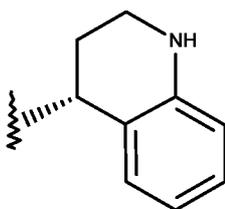
Кольцевая система АД;



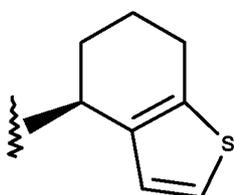
Кольцевая система АЕ;



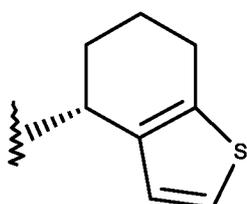
Кольцевая система АF;



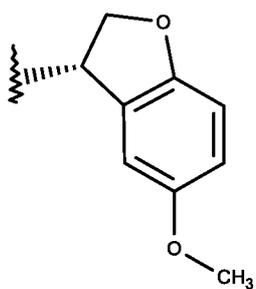
Кольцевая система АG;



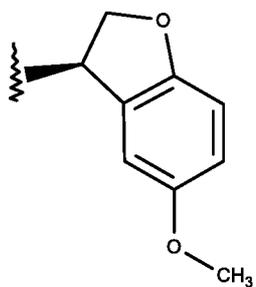
Кольцевая система АН;



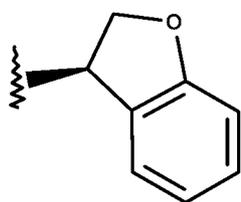
Кольцевая система АJ;



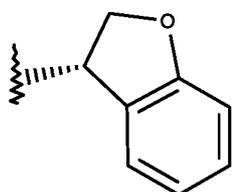
Кольцевая система АК;



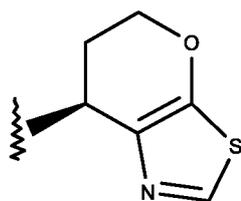
Кольцевая система АL;



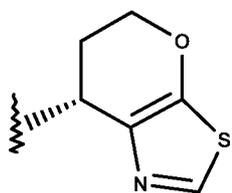
Кольцевая система АМ;



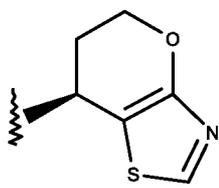
Кольцевая система АN;



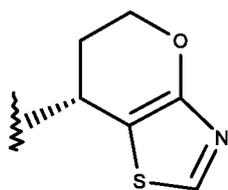
Кольцевая система АО;



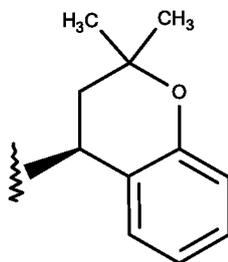
Кольцевая система АР;



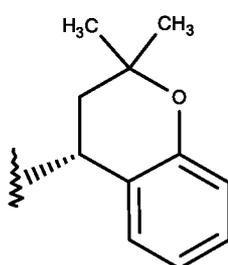
Кольцевая система АQ;



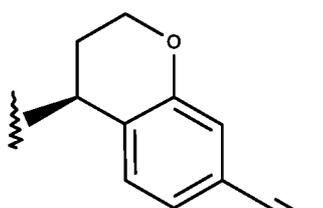
Кольцевая система AR;



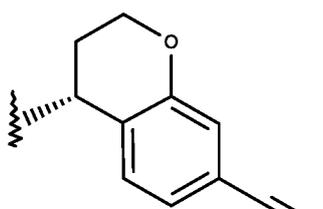
Кольцевая система AS;



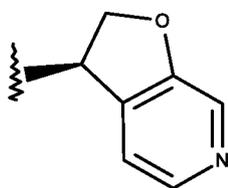
Кольцевая система AT;



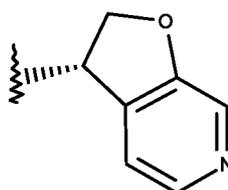
Кольцевая система AU;



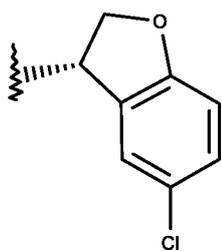
Кольцевая система AV;



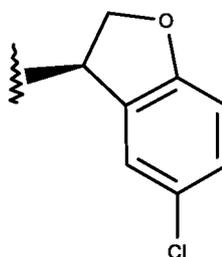
Кольцевая система AW;



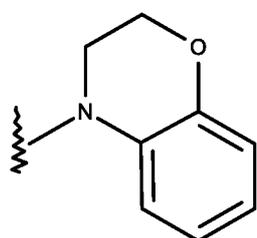
Кольцевая система AX;



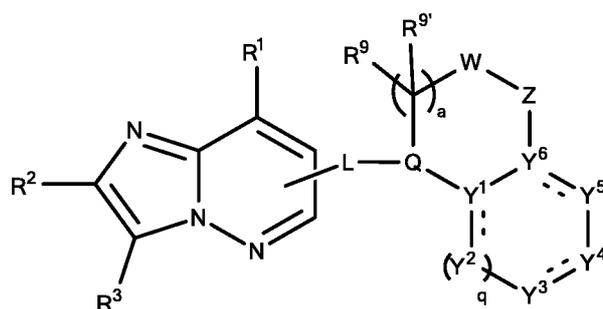
Кольцевая система AY;



Кольцевая система AZ;

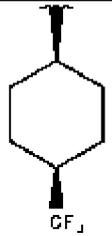
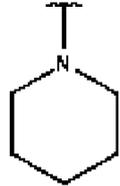
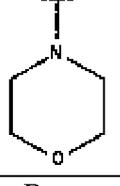
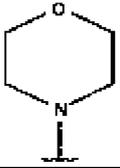
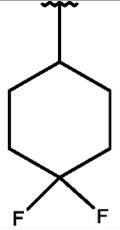
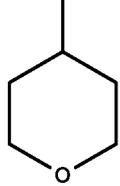


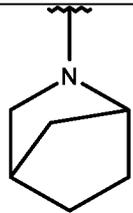
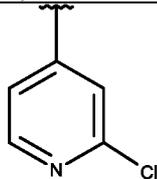
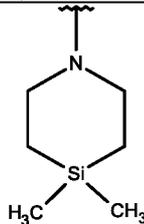
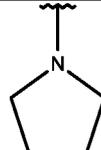
Кольцевая система AAA;

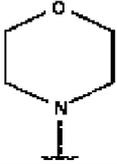
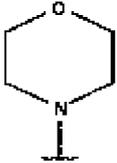


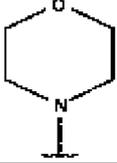
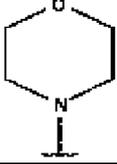
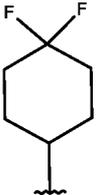
... Формула (I)

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
271	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
326	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
327	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
326-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
324	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
325	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
323	L1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	A
175	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	A
A407	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-ди-F-Ph	A
A406	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-ди-Cl-Ph	A
A413	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4-ди-F-Ph	A
A408	L1		Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A412	L1	<i>i</i> -Pr	Me	4-F-Ph	A
A410	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-4-F-Ph	A
A411	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	C
A409	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A414	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	D
306	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
297	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B
365	L1	<i>i</i> -Pr	Me	циклопропил	A
371	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
370	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
366	L1	<i>i</i> -Pr	Me	CN	A

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
369	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
308	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B
364	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	E
352	L1	<i>i</i> -Pr	H	3,5-ди-Cl-Ph	A
320-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	F
345	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-три-F-Ph	A
344	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-три-F-Ph	B
294	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	B
320	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	A
277	L1	2-F-проп-2-ил	Me	3,5-ди-F-Ph	A
323-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	A
298-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	B
299-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	A
299	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	B
298	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A
304-0	L1	<i>i</i> -Pr	3,5-ди-Cl-Ph	Cl	B
321	L1	<i>i</i> -Pr	4-F-Ph	3,5-ди-F-Ph	A
322	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
304	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	B
307	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-F-Ph	B
296	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	B
295	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A
293	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-ди-Cl-Ph	B
276	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-ди-F-Ph	A
274	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-ди-Cl-Ph	A
273	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-F-Ph	A
272	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-5-F-Ph	A
275	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-F-Ph	B
279	L1	проп-1-ен-2-ил	Me	3,5-ди-F-Ph	A
174	L1	H	H	2,6-ди-F-Ph	A
A400	L1	1,1-дифторэтил	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A401	L1	CF ₃	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
373	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
372-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
A402	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	G

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
A403	L1	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ OH	3,5-ди-Cl-Ph	A
A404	L1	<i>i</i> -Pr	-CF ₂ CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A
394	L1	-OCH ₃	H	3,5-ди-Cl-Ph	A
398	L1	-OCH ₂ CH ₃	H	3,5-ди-Cl-Ph	A
A405	L1	-CHF ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
573	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3,5-три-F-Ph	A
559	L1	<i>i</i> -Pr	-CN	3,5-ди-Cl-Ph	A
614	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AAA
451	L1	-N(CH ₃) ₂	CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A
572	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,5-ди-Cl-4-F-Ph	A
528	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,5-ди-Cl-4-F-Ph	A
571	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,4,5-три-F-Ph	A
574	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A
A415	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	H
A416	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	I
A417	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	J
A418	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	K
A419	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	L
A420	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	M
560	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-ди-Cl-Ph	A
305	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-ди-Cl-Ph	B
A421	L1		Me	2,6-ди-Cl-4-F	A
A422	L1		Me	2,3,5-три-F-Ph	A
420	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	A
A423	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	N
A424	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	O
523	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,6-ди-Cl-4-F-Ph	A
A425	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	P
A426	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Q
526	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A
527	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4,6-три-F-Ph	A
524	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,4,6-три-F-Ph	A
525	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3,5-три-F-Ph	A
414-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	R
514	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	E
A427	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	S
A428	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	T
A429	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	U
A430	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	V
418	L1	<i>t</i> -Bu	H	3,5-ди-Cl-Ph	A
513	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
513-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	F

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
511	L1		H	3,5-ди-Cl-Ph	A
512	L1	-N(CH ₃) ₂	H	3,5-ди-Cl-Ph	A
A431	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	W
450	L1		CF ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A
A432	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	X
A473	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Y
A433	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	Z
A434	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AA
A435	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AB
A436	L1	L1	<i>i</i> -Pr	Me	неприменимо (H)
A437	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AC
A438	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AD
A439	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AF
A440	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AG
A441	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AH
A442	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AE
A443	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AJ
A445	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AK
A446	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AL
A447	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AM
A448	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AO
A449	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AQ
A450	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AR
A451	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AP
A452	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AS
A472	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AT
A453	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AN
A454	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AU
419	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-ди-Cl-Ph	A
397-0	L1	OCH ₂ CH=CH ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A455	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AW
A456	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AX
A457	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AY
A458	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-ди-Cl-Ph	AZ
395	L1	-OCHF ₂	Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A459	L1		Me	3,5-ди-Cl-Ph	A
A464	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,6-ди-Cl-4-F-Ph	A
A462	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,4,6-три-F-Ph	A
A463	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3-ди-Cl-5-F-Ph	A
A460	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-три-F-Ph	A
A461	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-три-Cl-Ph	A

Соед.	L	R ¹	R ²	R ³	Кольцевая система
558	L1	<i>i</i> -Pr	-C(O)CH ₃	3,5-ди-Cl-Ph	A

34. Ветеринарная композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 33 или его фармацевтически или ветеринарно приемлемую соль и ветеринарно приемлемый носитель.

35. Ветеринарная композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 33 или его фармацевтически или ветеринарно приемлемую соль, один или больше дополнительных активных ингредиентов и ветеринарно приемлемый носитель.

36. Способ лечения, борьбы и/или профилактики паразитной инфекции или заражения у животного, нуждающегося в этом, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 33 или его фармацевтически или ветеринарно приемлемой соли.

37. Применение соединения по любому из пп. 1 - 33 в получении лекарственного средства для лечения, борьбы и/или профилактики паразитной инфекции или заражения у животного.

38. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 33 для применения в способе лечения, борьбы и/или профилактики паразитной инфекции или заражения у животного.